SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Percarnil® Combo, 10mg/2,5mg, film tablete

INN: perindopril/indapamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg perindopril-tosilata što odgovara 6,816 mg perindoprila konvertovanog *in situ* u perindopril-natrijum i 2,5 mg indapamida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 296,224 mg laktoze, monohidrata

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela, okrugla i bikonveksna film tableta prečnika približno 10 mm bez oznaka sa obe strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Percarnil Combo, je indikovan kao supstituciona terapija za lečenje esencijalne hipertenzije kod pacijenata kod kojih je već uspostavljena kontrola krvnog pritiska perindoprilom i indapamidom koji su istovremeno primenjivani u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna film tableta leka Percarnil Combo dnevno kao pojedinačna doza, koju je najbolje je uzeti ujutru, pre obroka.

Starije osobe (videti odeljak 4.4)
Kod starijih osoba koncentracija kreatinina u plazmi se mora prilagoditi prema starosti, težini i polu.
Stariji pacijenti se mogu lečiti ukoliko je njihova funkcija bubrega normalna i pošto se razmotri odgovor pacijenta na terapiju u pogledu regulacije krvnog pritiska.

Oštećena funkcije bubrega (videti odeljak 4.4)

Kod teškog i umerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 60 mL/min), terapija je kontraindikovana.
Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje redovnu kontrolu kreatinina i kalijuma.

Oštećena funkcija jetre (videti odeljke 4.3,4.4 i 5.2)

Kod teškog oštećenja funkcije jetre terapija je kontraindikovana.
Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre nije neophodno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost leka Percarnil Combo kod dece i adolescenata još uvek nije ustanovljena. Lek Percarnil Combo ne treba koristiti kod dece i adolescenata.

Način primene
Oralna upotreba

4.3 Kontraindikacije
Koje se odnose na perindopril:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi ACE inhibitor;
- Istorija angioedema (*Quincke*-ov edem) udružena sa prethodnom primenom ACE inhibitora (videti odeljak 4.4)
- Hereditarni / idiopatski angioedem;
- Drugo i treće tromesečje trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- Istovremena primena leka Percarnil Combo sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenom funkcijom bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73m^2) (videti odeljke 4.5 i 5.1);
- Istovremena upotreba tokom terapije sakubitrilom/valsartanom. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok ne prođe najmanje 36 sati od primene poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti takođe odeljke 4.4 i 4.5);

Koje se odnose na indapamid:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi sulfonamid;
- Teško i umereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 60 mL/min);
- Hepatična encefalopatija;
- Teško oštećenje funkcije jetre;
- Hipokalemija;
- Kao opšte pravilo, upotreba ovog leka se ne preporučuje sa ne-antiaritmijskim lekovima koji izazivaju *torsades de pointes* (videti odeljak 4.5);
- Dojenje (videti odeljak 4.6);

Za Percarnil Combo

- Preosetljivost na bilo koju pomoćnu supstancu koja je navedena u odeljku 6.1.

Zbog nedovoljnog terapijskog iskustva, lek Percarnil Combo ne treba koristiti kod:
- Pacijenata na dijalizi
- Pacijenata sa nelečenom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja
Zajednička za perindopril i inadapamid

Litijum
Istovremena primena litiijuma sa kombinacijom perindoprila i indapamida obično se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Koja se odnose na perindopril

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega). Zbog toga se dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE-inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ukoliko se smatra da je dvostruka blokada apsolutno neophodna, treba je sprovoditi pod nadzorom iskusnog specijaliste i uz čestu i pažljivu kontrolu funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Diuretici koji štede kalijum, nadoknade kalijuma i zamene za so koje sadrže kalijum:
Kombinacija perindoprila sa diureticima koji štede kalijum, nadoknadama kalijuma ili zamenama za so koje sadrže kalijum se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:
Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljivane kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i odsustvom drugih komplikujućih faktora, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba davati izuzetno oprezno pacijentima sa kolagenim vaskularnim bolestima, pacijentima na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih komplikujućih faktora, posebno ukoliko već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata su se razvile ozbiljne infekcije koje u nekolicini slučajeva nisu reagovale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril koristi kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja belih krvnih ćelija a pacijentima treba savetovati da prijave svaki znak infekcije (npr. bol u grlu, povišenu telesnu temperaturu) (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Preosetiljivost/angioedem:
Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko prijavljivan kod pacijenata koji su dobijali inhibitore angiotenzin-konvertjućeg enzima (ACE), uključujući perindopril. (videti odeljak 4.8) Ovo se može dogoditi u bilo kom momentu tokom terapije. U takvim slučajevima terapiju perindoprilom treba momentalno prekinuti i pacijenta pratiti na odgovarajući način kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. U slučajevima kada otok zahvati samo lice i usne, to stanje se generalno povlači bez terapije, mada su se antihistaminici pokazali korisnim u ublažavanju simptoma.

Angioedem udružen sa edemom larinksa može da bude fatalan. Ako se javi otok jezika, glotisa ili larinksa koji može dovesti do opstrukcije disajnih puteva, odmah treba primeniti odgovarajuću terapiju, koja može da obuhvata supkutanu injekciju rastvora epinefrina 1: 1000 (0,3 mL-0,5 mL) i/ili druge mere da bi se obezbedila prohodnost disajnih puteva.

Veća incidenca angioedema je prijavljena kod negroidne populacije koja prima ACE inhibitore u odnosu na druge populacije.

Pacijenti koji su ranije imali angioedem koji nije povezan sa terapijom ACE inhibitorima mogu biti izloženi većem riziku od angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je retko prijavljivan kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javljao bol u stomaku (sa ili bez mučnine i povraćanja); ponekad se javljao bez prethodnog angioedema lica, a koncentracija C-1 esteraze je bila normalni. Angioedem je dijagnostikovan postupcima kao što su CT abdomena i ultrazvuk ili pri hirurškom zahvatu a simptomi su se povlačili nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore a javljaju se sa bolom u abdomenu.

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Terapija sakubitrilom/valsartanom se ne sme započinjati dok ne prođe najmanje 36 sati od poslednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok ne prođe 36 sati od poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može da dovede do povećanog rizika od angioedema (npr. otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez smanjene respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5). Treba biti oprezan kada se započinje terapija racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već dobijaju neki ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije:
Postoje izolovani izveštaji o pacijentima kod kojih su se javile anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život dok su primali ACE inhibitore tokom desenzitizacije otrovom opnokrilaca (pčela, osa). ACE inhibitore treba oprezno koristiti kod alergičnih pacijenata koji su podvrgnuti desenzitivizaciji, a treba ih izbegavati kod onih koji su na imunoterapiji otrovima. Međutim, ove reakcije se mogu izbeći privremenim prekidom primene ACE inhibitora najmanje 24 sata pre tretmana kod pacijenata kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzitizacija.

Anafilaktoidne reakcije tokom izlaganja LDL aferezi:
Kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina male gustina (LDL- afereze) dekstran sulfatom, retko su se javljale anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim prekidom terapije ACE-inhibitorom pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi:
Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na dijalizi visoko propusnim membranama (npr. AN 69®) koji su istovremeno lečeni nekim ACE inhibitorom. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijaliznih membrana ili druge klase antihipertenziva.

Trudnoća
Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ukoliko se terapija ACE inhibitorima ne smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na terapiju drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Terapiju ACE inhibitorom treba odmah prekinuti kada se utvrdi trudnoća, i ukoliko je neophodno, uvesti terapiju drugim antihipertenzivima (videti odeljke 4.3. i 4.6).

<u>Koja se odnose na indapamid</u>

Hepatična encefalopatija
Kada je funkcija jetre smanjena, tiazidni diuretici i tiazidima-srodni diuretici mogu da izazovu hepatičnu encefalopatiju. Ako se ona pojavi, primenu diuretika treba odmah prekinuti.

Fotosenzitivnost
Slučajevi fotosenzitivnosti su prijavljivani kod pacijenata koji su primali tiazide i tiazidima-srodne diuretike (videti odeljak 4.8). Ukoliko se reakcija fotosenzitivnosti javi tokom terapije, preporučuje se prekid terapije. Ukoliko se smatra da je ponovna primena diuretika neophodna, preporučuje se da se površine izložene suncu ili veštačkim UV- zracima zaštite.

<u>Predostrožnosti pri primeni leka</u>

<u>Zajedničke za perindopril i indapamid</u>

Oštećenje bubrežne funkcije
U slučajevima teškog i umerenog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 mL/min) terapija je kontraindikovana.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez prethodnih očiglednih bubrežnih lezija i za koje analize krvi pokažu funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju, terapiju treba prekinuti i eventualno je ponovno započeti niskom dozom ili samo jednim aktivnim sastojkom ovog leka.
Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključuje redovnu kontrolu kalijuma i kreatinina nakon dve nedelje terapije, a zatim na svaka 2 meseca tokom stabilnog terapijskog perioda.

Bubrežna insuficijencija je uglavnom beležena kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili osnovnim oštećenjem bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije.

Ovaj lek se obično ne preporučuje kod bilateralne stenoze bubrežnih arterija ili kod pacijenata sa jednim funkcionalnim bubregom.

Hipotenzija i deplecija vode i elektrolita
Postoji rizik od iznenadne hipotenzije u slučaju prethodnog smanjenja koncentracije natrijuma u krvi (posebno kod osoba sa stenozom bubrežne arterije). Zato treba sprovesti sistemske testove radi otkrivanja kliničkih znakova deplecije vode i elektrolita, koja može da se javi kao posledica postojeće dijareje ili povraćanja. Kod takvih pacijenata treba redovno pratiti koncentracije elektrolita u plazmi.
Izražena hipotenzija može zahtevati intravensku infuziju izotonog fiziološkog rastvora.
Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak terapije. Posle ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, terapija se može ponovo započeti smanjenom dozom ili samo jednim od aktivnih sastojaka ovog leka.

Koncentracija kalijuma
Kombinacija perindoprila i indapamida ne sprečava pojavu hipokalemije, posebno kod pacijenata sa dijabetesom ili pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kao i kod bilo kog antihipertenziva koji se primenjuje u kombinaciji sa diuretikom, treba redovno kontrolisati koncentracije kalijuma u plazmi.

<u>Koje se odnose na perindopril:</u>

Kašalj
Suvi kašalj je zabeležen pri primeni ACE inhibitora. Kašalj je uporan i prestaje kada se terapija prekine. Treba razmotriti jatrogenu etiologiju u slučaju pojave ovog simptoma. Nastavak terapije se može razmotriti ukoliko propisivanje ACE inhibitora i dalje ima prednost.

Pedijatrijska populacija
Efikasnost i podnošljivost perindoprila kod dece i adolescenata, samog ili u kombinaciji, nije utvrđena.

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučaju srčane insuficijencije, deplecije vode i elektrolita itd…):
Značajna stimulacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron je posebno zapažena za vreme izražene deplecije vode i elektrolita (stroga dijeta sa ograničenim unosom natrijuma ili produžena terapija diureticima) kod pacijenata koji su inicijalno imali nizak pritisak, u slučaju stenoze bubrežne arterije, kongestivne srčane insuficijencije ili ciroze sa edemom i ascitesom.
Blokiranje ovog sistema ACE inhibitorima može stoga da izazove, naročito nakon prve doze i tokom prve dve nedelje terapije, iznenadni pad krvnog pritiska i/ili povećanje koncentracije kreatinina u plazmi, pokazujući funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju. Povremeno, mada retko, ovaj događaj može biti akutan i sa varijabilnim vremenom nastanka. U ovakvim slučajevima, terapiju treba započeti nižim dozama i postepeno ih povećavati.

Starije osobe
Pre početka terapije treba ispitati funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u krvi. Inicijalna doza se naknadno prilagođava prema odgovoru krvnog pritiska, posebno u slučajevima deplecije vode i elektrolita, kako bi se izbeglo iznenadno javljanje hipotenzije.

Ateroskleroza
Rizik od hipertenzije postoji kod svih pacijenata, ali posebno treba voditi računa kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebralnom cirkulatornom insuficijencijom, kod kojih se terapija započinje nižim dozama.

Renovaskularna hipertenzija:

Tretman za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Pored toga, ACE inhibitori mogu da budu korisni kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.

Terapija lekom Percarnil Combo 10mg/2,5mg nije pogodna kod pacijenata sa potvrđenom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije zato što terapiju treba započeti u bolničkim uslovima, nižom dozom od doze koju sadrži lek Percarnil Combo 10mg/2,5mg.

Srčana insuficijencija/teška srčana insuficijencija
Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (gradus IV) terapija lekom Percarnil Combo 10mg/2,5mg nije adekvatna zato što terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom i sa smanjenom inicijalnom dozom. Terapiju beta-blokatorima kod hipertenzivnih pacijenata sa koronarnom insuficijencijom ne treba prekidati: ACE inhibitor treba dodati beta-blokatoru.

Osobe sa dijabetesom
Kod pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetes melitusom (spontana tendencija ka povećanju koncentracije kalijuma), terapija lekom Percarnil Combo 10mg/2,5mg nije adekvatna zašto što terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom primenom nižih početnih doza. Terapiju beta blokatorima kod hipertenzivnih sa koronarnom insuficijencijom ne treba prekidati: ACE inhibitor treba dodati uz beta-blokator.

Koncentraciju glukoze treba pažljivo pratiti kod osoba sa dijabetesom koji su prethodno lečeni oralnim antidijabeticima ili insulinom, odnosno tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorom (videti odeljak 4.5).

Etničke razlike:
Kao i drugi inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, perindopril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod osoba negroidne rase nego kod pripadnika ostalih rasa, verovatno zbog niskih vrednosti renina kod negroidne populacije sa povišenim krvnim pritiskom.

Hirurški zahvati/anestezija:
Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima mogu da izazovu hipotenziju tokom anestezije, posebno kada se primenjuje anestetik sa hipotenzivnim potencijalom.
Zbog toga se preporučuje da se terapija dugodelujućim ACE inhibitorima, kakav je perindopril, kad god je to moguće prekine jedan dan pre hirurške intervencije.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertofična kardiomiopatija:
ACE inhibitore treba oprezno koristiti kod pacijenata sa opstrukcijom izlaznog trakta leve komore.

Insuficijencija jetre:
Upotreba ACE inhibitora je retko bila udružena sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičnu nekrozu i (ponekad) smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma je nepoznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave žutice ili do izrazitog povećanja enzima jetre tokom terapije ACE inhibitorima, treba prekinuti upotrebu ACE inhibitora i te pacijente podvrgnuti odgovarajućem medicinskom praćenju (videti odeljak 4.8).

Kalijum u serumu:
Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, zabeležena je povišena koncentracija kalijuma u serumu. Međutim, kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega i/ili pacijenata koji uzimaju nadoknade kalijuma (uključujući zamene za so), diuretike koji štede kalijum, trimetoprim ili kotrimoksazol koji je takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol a posebno antagoniste aldosterona i blokatore receptora angiotenzina može da se javi hiperkalemija. Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina treba oprezno koristiti kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore a koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju bubrega treba pratiti (videti odeljak 4.5).)

<u>Koje se odnose na indapamid:</u>

Balans vode i elektrolita:

Koncentracija natrijuma
Koncentraciju natrijuma treba testirati pre početka terapije, a zatim u odgovarajućim vremenskim intervalima. Smanjenje koncentracije natrijuma u početku može biti asimptomatsko, pa je neophodno redovno praćenje. Kontrola treba da bude češća kod starijih osoba i pacijenata sa cirozom jetre (videti odeljke 4.8. i 4.9). Svi diuretici mogu izazvati hiponatremiju, što ponekad može imati veoma ozbiljne posledice. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može da dovede do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovog dejstva su neznatni.

Koncentracijakalijuma:
Deplecija kalijuma sa hipokalemijom je glavni rizik kod upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika-srodnih tiazidima.
Rizik od smanjenja koncentracije kalijuma (< 3,4 mmol/L) treba sprečiti kod nekih visoko rizičnih populacija, kao što su stare i/ili loše uhranjene osobe, bilo da uzimaju više lekova ili ne, pacijenti sa cirozom, sa edemom i ascitesom, pacijenti koji imaju bolest koronarnih arterijskih krvnih sudova i pacijenti sa insuficijencijom srca.
U takvim slučajevima hipokalemija povećava kardijalnu toksičnost srčanih glikozida i rizik od pojave poremećaja srčanog ritma.
Kod ispitanika sa produženim QT intervalom takođe postoji rizik od tih pojava, bez obzira da li je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalemija, kao i bradikardija, deluje kao faktor koji pogoduje javljanju teških poremećaja ritma, posebno *torsade de pointes,* koji može biti i fatalan.
U svim slučajevima je neophodno češće kontrolisanje koncentracije kalijuma. Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi treba uraditi tokom prve nedelje nakon početka terapije. Ako se utvrdi niska koncentracijakalijuma, potrebna je korekcija.

Koncentracija kalcijuma
Tiazidni diuretici i tiazidima-srodni diuretici mogu da smanje izlučivanje kalcijuma urinom i izazovu blago i prolazno povećanje koncentracije kalcijuma u plazmi. Izraženo povećanje koncentracije kalcijuma može biti povezano sa nedijagnostikovanim hiperparatiroidizmom. U ovim slučajevima terapiju treba prekinuti do ispitivanja paratiroidne funkcije.

Koncentracija glukoze u krvi
Kontrola glukoze u krvi je značajna za pacijente sa dijabetesom, posebno kada je koncentracija kalijuma niska.

Mokraćna kiselina:
Sklonost ka napadu gihta može biti povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom.

Funkcija bubrega i diuretici
Tiazidni diuretici i tiazidima-srodni diuretici su potpuno efikasni samo kada je funkcija bubrega normalna ili blago oštećena (koncentracija kreatinina niža od približno 25 mg/L, odnosno 220 mikromola/L za odrasle).
Kod starijih osoba vrednost kreatinina u plazmi treba da bude prilagođena, uzimajući u obzir starost, telesnu težinu i pol pacijenta prema *Cockroft-ovoj* formuli:

Cl_{cr} = (140 - godine) x telesna težina / 0,814 x koncentracija kreatinina u plazmi

Parametri: starost izražena u godinama
telesna težina u kg
koncentracija kreatinina u plazmi: u mikromol/L

Ova formula je pogodna za starije muškarce i treba je adaptirati za žene množenjem rezultata sa 0,85.
Hipovolemija koja je rezultat gubitka vode i natrijuma izazvanih diureticima na početku terapije, izaziva smanjenje glomerularne filtracije. To može da dovede do povećanja koncentracije uree i kreatinina u krvi.

Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjene posledice kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeće oštećenje funkcije bubrega.

Sportisti
Sportisti treba da znaju da ovaj lek sadrži aktivnu supstancu koja može da izazove pozitivnu reakciju na doping testu.

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla
Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratsku reakciju koja dovodi do horoidalnog izliva sa defektom vidnog polja, akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštrine vida ili bol u očima i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka uzimanja leka. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je prekid primene leka što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog pritiska, treba razmotriti hitnu medicinsku ili hiruršku terapiju. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili penicilin.

Pomoćna supstanca (supstance):

Laktoza
Pacijenti sa retkim naslednim problemima intolerancije galaktoze, malasporpcije glukoze-galaktoze, potpune deficijencije laktaze ne treba da uzimaju ovaj lek.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg), tj., može se reći da suštinski ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zajedničke za perindopril i indapamid:

Istovremena upotreba se ne preporučuje:

Litijum: Reverzibilno povećanje koncentracija litijuma u serumu i pojava toksičnosti prijavljeni su tokom istovremene upotrebe litijuma sa ACE inhibitorima. Upotreba kombinacije perindoprila i indapamida sa litijumom se ne preporučuje, ali ukoliko se upotreba kombinacije pokaže neophodnom, treba pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu. (videti odeljak 4.4).

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju:
- Baklofen: Povećano antihipertenzivno dejstvo. Kontrola krvnog pritiska i bubrežne funkcije i prilagođavanje doze antihipertenziva ako je neophodno.
- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (**NSAIL**) (uključujući aspirin ≥3g/dan): kada se ACE-inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatorni lekovima (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može se smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora. Istovremena primena, ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega i povećanje koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenta sa prethodno oštećenom funkcijom bubrega.
Ovu kombinaciju treba primenjivati oprezno, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i pratiti funkciju bubrega nakon započinjanja istovremene terapije i periodično, nakon toga.

Istovremena upotreba koja iziskuje izvesnu pažnju:
- Antidepresivi poput imipramina (triciklični), neuroleptici: povećanje antihipertenzivnog dejstva i povećanje rizika od ortostatske hipotenzije (aditivno dejstvo).

Koje se odnose na perindopril:

Podaci iz kliničkih studija pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin aldosteron (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena udružena sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji izazivaju hiperkalemiju
Neki lekovi ili terapijske klase mogu da povećaju stopu javljanja hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora za angiotenzin II, NSAIL, heparin, imunosupresivi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hipokalemije.

Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):
- Aliskiren: Kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

- Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema:
Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer povećava rizik za nastanak angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa recekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom mogu da dovedu do povećanog rizika za nastanak angioedema (videti odeljak 4.4)

Istovremena upotreba se ne preporučuje:
- Aliskiren: Kod pacijenata koji nemaju dijabetes ili ne boluju od oštećenja funkcije bubrega, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. (videti odeljak 4.4).
- Istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom receptora za angiotenzin: u literaturi je prijavljeno da je kod pacijenata sa poznatom aterosklerotičnom bolešću, insuficijencijom srca ili sa dijabetesom sa oštećenjem organa, istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom receptora za angiotenzin udružena sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa upotrebom pojedinačnog leka koji utiče na sistem renin- angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istovremena primena ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina) treba da bude ograničena samo na pojedinačne slučajeve uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, nivoa kalijuma i krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).
- Estramustin**:** Povećan rizik od neželjenih dejstava kao što je angioneurotski edem (angioedem).
- Diuretici koji štede kalijum, nadoknade kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum. Iako nivo kalijuma u serumu obično ostaje u granicama normale, hiperkalemija može da se javi kod nekih pacijenata lečenih perindoprilom. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadoknade kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum mogu da dovedu do značajnog povećanja kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), s obzirom da je potvrđeno da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum poput amilorida. Stoga se kombinacija perindoprila sa gore navedenim lekovima ne preporučuje. Ukoliko je istovremena primena indikovana, ove lekove treba koristiti oprezno uz često kontrolisanje kalijuma u serumu.

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju:

- Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici): Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može da izazove pojačano dejstvo na snižavanje glukoze sa rizikom od hipoglikemije. Kako izgleda, ta pojava je verovatnija tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.
- Diuretici koji ne štede kalijum**:** Kod pacijenata koji uzimaju diuretike, posebno kod onih sa deplecijom volumenom i/ili nedostatkom soli, može da se javi prekomerno sniženje krvnog pritiska posle započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može se smanjiti ukoliko se prekine primena

diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli pre početka primene niskih doza perindoprila, koje se potom postepeno povećavaju.

Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodna terapija diuretikom izazvala depleciju soli/volumena, terapija diuretikom se mora prekinuti pre početka primene ACE inhibitora, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne štedi kalijum, ili se terapija ACE inhibitorom započinje nižom dozom leka koja se postepeno povećava.

Kod kongestivne insuficijencije srca lečene diureticima, terapiju ACE inhibitorom treba započeti veoma niskom dozom, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne štedi kalijum.
U svim slučajevima, bubrežna funkcija (nivoi kreatinina) se mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.
- Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton): Sa eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i niskim dozama ACE inhibitora:
U lečenju srčane insuficijencije klase II do IV (NYHA) sa ejekcionom frakcijom <40% kod pacijenata ranije lečenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povećan je rizik od hiperkalemije, potencijalno letalne, posebno ukoliko se ne poštuju preporuke vezane za propisivanje ove kombinacije lekova.
Pre početka primene ove kombinacije treba potvrditi odsustvo hiperkalemije i oštećenja bubrežne funkcije.
Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatininemije tokom prvih mesec dana terapije jednom nedeljno, a potom jednom mesečno.

Istovremena upotreba koja zahteva izvesnu pažnju:

- Antihipertenzivi i vazodilatatori: Istovremena primena ovih lekova može da poveća hipotenzivno dejstvo perindoprila. Istovremena primena sa nitroglicerinom i ostalim nitratima, ili ostalim vazodilatatorima, može dodatno da snizi krvni pritisak.
- Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi, ili prokainamid**:** Istovremena primena sa ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od pojave leukopenije (videti odeljak 4.4).
- Anestetici: ACE-inhibitori mogu da pojačaju hipotenzivna dejstva određenih anestetika (videti odeljak 4.4).
- Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin): povećan rizik od javljanja angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) do koje dovodi gliptin kod pacijenata koji su istovremeno lečeni nekim ACE inhibitorom.
- Simpatomimetici: simpatomimetici mogu da smanje antihipertenzivna dejstva ACE inhibitora.
- Zlato: nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica sa osećajem vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) retko su beležene kod pacijenata na terapiji injektibilnim zlatom (natrijum aurotiomalat) i istovremenom terapijom ACE inhibitorima uključujući perindopril.
- Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): pacijenti koji istovremeno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi većem riziku od hipokalemije (videti odeljak 4.4).
- Ciklosporin: Hiperkalemija može da se javi tokom istovremene upotrebe ACE inhibitora sa ciklosporinom. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.
- Heparin: hiperkalemija može da se javi tokom istovremene upotrebe ACE inhibitora sa heparinom. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Koje se odnose na indapamid

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju:
- Lekovi koji izazivaju *torsades de pointes:* zbog rizika od hipokalemije, indapamid treba davati oprezno u kombinaciji sa lekovima koji izazivaju *torsades de pointes,* kao što su antiaritmici klase IA (hinidin, hidrohinidin, disopiramid); antiaritmici klase III (amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol); neki neuroleptici (hlorpomazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); benzamidi (amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), ostali antipsihotici (pimozid); druge supstance kao što je bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin,

moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija niskih koncentracija kalijuma i korekcija ako je potrebno: praćenje QT intervala.
- Lekovi koji snižavaju koncentraciju kalijuma: amfotericin B (i.v. primena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemski put), tetrakosaktid, stimulantni laksativi: povećan rizik od niskekoncentracije kalijuma (aditivno dejstvo). Praćenje koncentracije kalijuma i korigovanje ako je neophodno; posebno treba obratiti pažnju pri terapiji digitalisom. Treba koristiti nestimulantne laksative.
- Preparati digitalisa: niske koncentracije kalijuma pogoduju javljanju toksičnih dejstava digitalisa. Treba pratiti koncentraciju kalijuma i EKG, i ako je neophodno, ponovo razmotriti terapiju.

Kombinacije koje zahtevaju izvesnu pažnju:
- Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid). Iako su racionalne kombinacije korisne kod nekih pacijenata, ipak mogu da se jave hipokalemija i hiperkalemija (posebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili dijabetesom). Koncentracije kalijuma u plazmi i EKG treba pratiti, i ukoliko je potrebno razmotriti terapiju.
- Metformin: laktatna acidoza usled primene metformina izazvana mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega vezanom za upotrebu diuretika i posebno za diuretike Henleove petlje. Ne koristiti metformin kada je vrednost kreatinina u plazmi veća od 15 mg/L (135 mikromola/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromola/L) kod žena.
- Jodirana kontrastna sredstva: u slučajevima dehidracije izazvane diureticima postoji povećan rizik od akutne insuficijencije bubrega, posebno kada se koriste visoke doze jodiranih kontrastnih sredstava. Treba izvršiti rehidraciju pre primene jodiranih jedinjenja.
- Kalcijum (soli): rizik od povećanja koncentracije kalcijuma zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.
- Ciklosporin, takrolimus: Rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promene cirkulišućih koncentracija ciklosporina, čak i kada nema deplecije soli i vode.
- Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemski put): Smanjenje antihipertenzivnog dejstva (retencija soli i vode izazvana kortikosteroidima).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

S obzirom na dejstva pojedinačnih komponenti ovog kombinovanog leka na trudnoću i dojenje, upotreba leka Percarnil Combo se ne preporučuje tokom prvog tromesečja trudnoće. Primena leka Percarnil Combo je kontraindikovana tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće.

Lek Percarnil Combo je kontraindikovan tokom dojenja. Stoga treba doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju perindopril tosilatom/idapamidom uzimajući u obzir značaj ove terapije za majku.

Trudnoća

Odnosi se na perindopril:

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje u toku prvog tromesečja trudnoće (videti odeljak 4.4.). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovan u drugom i trećem tromesečju trudnoće (videti odeljke 4.3. i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima u toku prvog tromesečja trudnoće nisu bili konačni, međutim malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije apsolutno neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću, treba da pređu na terapiju drugim antihipertenzivima, čiji je bezbednosni profil ustanovljen za upotrebu u trudnoći. Kada se trudnoća potvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ako je moguće započeti odgovarajuću terapiju.

Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće kod ljudi dovodi do fetotoksičnosti (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Koje se odnose na indapamid:

Nema podataka ili su podaci o primeni indapamida u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produžena izloženost tiazidu tokom trećeg tromesečja trudnoće može da smanji volumen plazme kod majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna neželjena dejstva na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Kao mera predostrožnosti, bolje je izbegavati primenu indapamida tokom trudnoće.

Dojenje

Lek Percarnil Combo je kontraindikovan tokom dojenja.

Koje se odnosi na perindopril:
S obzirom na to da nema raspoloživih informacija o upotrebi perindoprila tokom dojenja, upotreba perindoprila se ne preporučuje tokom dojenja, već bi trebalo izabrati drugu terapiju sa utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno pri dojenju novorođenčeta ili prevremeno rođene bebe.

Koje se odnosi na indapamid:
Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko. Mogu da se jave preosetljivost na derivate sulfonamida i hipokalemija. Rizik po novorođenčad se ne može isključiti. Indapamid je blisko povezan sa tiazidnim diureticima koji su tokom laktacije udruženi sa smanjenjem i čak supresijom lučenja mleka.

Indapamid je kontraindikovan tokom dojenja.

Plodnost:

Zajedničko za perindopril i indapamid

Studije reproduktivne toksičnost nisu pokazale bilo kakav uticaj na plodnost kod ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Ne očekuje se nikakav uticaj na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Odnosi se na perindopril, indapamid i lek Percarnil Combo

Dve aktivne supstance, pojedinačno ili kombinovane u leku Percarnil Combo ne utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata može doći do pojave niskog krvnog pritiska, posebno na početku terapije ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

Kao posledica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Primena perindoprila inhibira osovinu renin-angiotenzin-aldosteron i teži da redukuje gubitak kalijuma izazvan indapamidom. Kod 6 % pacijenata koji se leče perindoprilom/indapamidom javila se hipokalemija (nivo kalijuma <3,4 mmol/L).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije koje su beležene su:
- za perindopril: omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, poremećaj vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, bolovi u abdomenu, konstipacija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi mišića i astenija.
- za indapamid: reakcije preosetljivosti, uglavnom dermatološke kod osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularne osipe.

b. Tabelarna lista neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena tokom kliničkih studija i/ili tokom postmarketinškog perioda i ona su klasifikovana prema učestalosti na sledeći način:

Veoma često (≥1/10); često (≥ 1/100, < 1/10), povremeno (≥ 1/1 000, < 1/100); retko (≥ 1/10 000, < 1/1000), veoma retko (< 1/10 000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MEDRA Klasa sistema organa	**Neželjena dejstva**	**Učestalost**	
		Perindopril	**Indapamid**
Infekcije i infestacije	Rinitis	Veoma retko	-
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Povremeno*	-
	Agranulocitoza (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Aplastična anemija	-	Veoma retko
	Pancitopenija	Veoma retko	-
	Leukopenija	Veoma retko	Veoma retko
	Neutropenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Hemolitička anemija	Veoma retko	Veoma retko
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
Poremećaji imunskogsistema	Reakcije preosetljivosti, prvenstveno dermatološke kod ispitanika predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije	-	Često
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremeno*	-
	Hiperkalemija, koja je reverzibilna nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	-
	Hiponatremija (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Nepoznato
	Hiperkalcemija	-	Veoma retko
	Deplecija kalijuma sa hipokalemijom, posebno ozbiljnom kod određenih visoko rizičnih populacija (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Promena raspoloženja	Povremeno	-
	Poremećaji sna	Povremeno	-
	Konfuzija	Veoma retko	-
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica	Često	-
	Glavobolja	Često	Retko
	Parestezija	Često	Retko
	Disgeuzija	Često	-
	Somnolencija	Povremeno*	-
	Sinkopa	Povremeno*	Nepoznato
	Moždani udar, potencijalno kao posledica prekomerne hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-

	Moguće javljanje nastanak hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (videti odeljke 4.3. i 4.4)	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Horoidalni izliv, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog ugla (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato
	Zamućen vid	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često	Retko
	Tinitus	Često	-
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno*	-
	Tahikardija	Povremeno*	-
	Angina pektoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardija, atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retko	Veoma retko
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posledica prekomerne hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4.)	Veoma retko	-
	Torsade de pointes (potencijalno s fatalnim ishodom) (videti odeljak 4.4.)	-	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i dejstva koja su u vezi sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4)	Često	Veoma retko
	Vaskulitis	Povremeno*	-
	Raynaud-ov fenomen	Nepoznato	-
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj (videti odeljak 4.4)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Bronhospazam	Povremeno	-
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko	-
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Retko
	Dijareja	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Retko
	Povraćanje	Često	Povremeno
	Suva usta	Povremeno	Retko
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Nepoznato
	Abnormalna funkcija jetre	-	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-
	Osip	Često	-
	Osip makulopapularni	-	Često
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko
	Angioedem (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko
	Purpura	-	Povremeno
	Hiperhidroza	Povremeno	-
	Reakcije fotosenzitivnosti (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Nepoznato
	Pemfigoid	Povremeno*	-
	Multiformni eritem	Veoma retko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Veoma retko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Veoma retko
	Pogoršanje psorijaze	Retko*	-
Poremećaji mišićno-	Grčevi u mišićima	Često	-

koštanog sistema i vezivnog tkiva	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminovanog eritemskog lupusa	-	Nepoznato
	Artralgija	Povremeno*	-
	Mijalgija	Povremeno*	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Insuficijencija bubrega	Povremeno	-
	Akutna bubrežna insuficijencija	Veoma retko	Veoma retko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Erektilna disfunkcija	Povremeno	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	Astenija	Često	-
	Bol u grudima	Povremeno*	-
	Malaksalost	Povremeno*	-
	Periferni edem	Povremeno*	-
	Pireksija	Povremeno*	-
	Umor	-	Retko
Ispitivanja	Povećana koncentracija uree u plazmi	Povremeno*	-
	Povećana koncentracija kreatinina u plazmi	Povremeno*	-
	Povećanakoncentracija bilirubina u serumu	Retko	-
	Povećana koncentracija enzima jetre	Retko	Nepoznato
	Hemoglobin snižen i hematokrit snižen (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Povećanakoncentracija glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Povećanakoncentracija mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Produžen QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Pad	Povremeno*	-

**Učestalost izračunata iz kliničkih studija za neželjene događaje koji su utvrđeni na osnovu spontanih izveštaja.*

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):
Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najverovatnija neželjena reakcija u slučaju predoziranja je hipotenzija, ponekad udružena sa mučninom, povraćanjem, grčevima, omaglicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može napredovati do anurije (izazvane hipovolemijom). Mogu se javiti poremećaji vode i soli (niska koncentracija natrijuma, niska koncentracija kalijuma).

Zbrinjavanje

Prva mera koju treba preduzeti se sastoji od brze eliminacije unetog leka (lekova) ispiranjem želuca i/ili primenom aktivnog uglja, zatim treba ponovo uspostaviti balans tečnosti i elektrolita u nekom specijalizovanom centru sve dok se on ponovo normalizuje.
Ako se javi izražena hipotenzija, ovo stanje treba tretirati stavljanjem pacijenta u ležeći položaj sa glavom spuštenom na dole. Ako je neophodno, može se dati intravenska infuzija izotonog fiziološkog rastvora ili se može primeniti neka druga metoda za ekspanziju volumena.
Perindoprilat, aktivan oblik perindoprila, može biti dijaliziran (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: perindopril i diuretici
ATK šifta: C09BA04

Lek Percarnil Combo je kombinacija soli perindopril tosilata, inhibitora angiotenzin- konvertujućeg enzima, i indapamida, hlorosulfamoilnog diuretika. Njegove farmakološke osobine potiču od svake komponente posebno sa dodatkom onih koje su nastale aditivnim sinergističkim dejstvom ove dve komponente u kombinaciji.

Mehanizam delovanja

Koji se odnosi na perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktornu supstancu; dodatno ovaj enzim stimuliše sekreciju aldosterona preko adrenalnog korteksa i stimuliše razgradnju bradikinina, vazodilatatorne supstance, u neaktivne heptapeptide.

Ovo dovodi do:
- smanjenja sekrecije aldosterona,
- povećanja aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron više ne utiče na negativnu povratnu spregu,
- smanjenje ukupnog perifernog otpora sa prvenstvenim dejstvom na krvne sudove u mišićima i bubrezima, koje nije praćeno zadržavanjem soli i vode ili refleksnom tahikardijom pri hroničnoj terapiji.

Antihipertenzivno dejstvo perindoprila se takođe javlja kod pacijenata sa niskom ili normalnom koncentracijom renina u plazmi.
Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti su neaktivni.
Perindopril smanjuje srčani rad:
- preko vazodilatatornog dejstva na vene, verovatno izazvanog promenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje predopterećenja *(pre-load*),
- preko smanjenja ukupnog perifernog vaskularnog otpora: smanjenje postopterećenja *(after- load)*.

Studije sprovedene kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom su pokazale:
- smanjenje pritiska punjenja leve i desne komore,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Rezultati testova opterećenja su takođe pokazali poboljšanje.

Koji se odnosi na indapamid:

Indapamid je derivat sulfonamida sa indolnim prstenom, farmakološki povezan sa tiazidnom grupom diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. Povećava urinarno izlučivanje natrijuma i hlorida, i u manjoj meri izlučivanje kalijuma i magnezijuma, čime se povećava ukupno izlučivanje urina praćeno antihipertenzivnim dejstvom.

Farmakodinamska dejstva

Koja se odnose na lek Percarnil Combo:

Bez obzira na godine starosti, lek Percarnil Combo kod hipertenzivnih pacijenata ispoljava dozno-zavisno antihipertenzivno dejstvo na dijastolni i sistolni arterijski pritisak, i u ležećem i uspravnom položaju.

Studija PICXEL, multicentrična, randomizovana, dvostruko-slepa studija sa aktivnom kontrolom je ehokardiografski procenjivala dejstvo kombinacije perindopril/indapamid na LVH (hipertrofiju leve komore) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U studije PICXEL i, pacijenti koji imaju hipertenziju sa LVH (definisanom kao indeks mase leve komore (LVMI) >120g/m^2 kod muškaraca i > 100g/m^2 kod žena) su randomizovani na terapiju perindopril terc- butilaminom 2 mg (što odgovara 2,5 mg perindopril arginina ili perindopril tosilata)/indapamidom 0,625 mg ili enalaprilom u dozi od 10 mg jednom dnevno, za lečenje u trajanju od godinu dana. Doza je prilagođena prema stepenu kontrole krvnog pritiska, do 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 10 mg perindopril arginina ili perindopril tosilata) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalaprila jednom dnevno. Samo 34% ispitanika je ostalo na terapiji sa 2 mg perindopril terc butilamina (što je ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina ili perindopril tosilata) i 0,625 mg indapamida (u odnosu na 20% sa 10 mg enalaprila).

Na kraju tretmana, LVMI je značajno više smanjen u grupi lečenoj kombinacijom perindopril/indapamid (- 10,1g/m^2) nego u grupi na enalaprilu (-1,1 g/m^2) u ukupnoj populaciji randomizovanih pacijenata. Razlika u LVMI među grupama bila je -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p<0,0001).

Bolji efekat na LVMI je postignut je dozom perindoprila od 8 mg (što odgovara dozi od 10 mg perindopril tosilata/indapamida 2,5mg.

U pogledu krvnog pritiska, procenjena razlika između grupa u randomizovanoj populaciji je bila -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p<0,0001) za sistolni krvni pritisak i -2,3 mmHg (95%CI (-3,6, -0,9), p=0,0004) za dijastolni krvni pritisak, u korist grupe na terapiji kombinacijom perindopril/indapamid.

Koji se odnosi na perindopril:

Perindopril je aktivan kod svih stepena hipertenzije: blage do umerene ili teške. Smanjenje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska je zabeleženo i u ležećem i u uspravnom položaju.
Antihipertenzivna aktivnost posle pojedinačne doze je maksimalna između četvrtog i šestog sata i održava se tokom 24 sata.
Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja angiotenzin-konvertujućeg enzima posle 24sata, približno 80%.
Kod pacijenata sa terapijskim odgovorom na lek, normalizacija krvnog pritiska se postiže posle mesec dana i održava se bez tahifilaksije.
Prekid terapije nema povratno dejstvo na hipertenziju.
Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih krvnih sudova, koriguje histomorfometričke promene u rezistentnim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije leve komore.
Ako je neophodno, dodavanje tiazidnih diuretika dovodi do aditivnog sinergističkog dejstva.
Kombinacija inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koja nastaje kod primene samog diuretika.

Koji se odnosi na indapamid:

Indapamid primenjen kao monoterapija ima antihipertenzivno dejstvo koje traje 24 sata. Ovo dejstvo se javlja u dozama u kojima su diuretička svojstva minimalna.

Njegovo antihipertenzivno dejstvo je proporcionalno poboljšanju arterijske komplijanse i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju leve komore.

Kada je doza tiazidnog diuretika i tiazidima-srodnih diuretika prekomerna, antihipertenzivno dejstvo dostiže plato, dok se neželjena dejstva i dalje povećavaju. Ako je terapija neefikasna, dozu ne treba povećavati.
Takođe, pokazano je da kratkoročno, srednjeročno i dugoročno indapamid kod hipertenzivnih pacijenata:
- nema dejstvo na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-holesterola i HDL- holesterola
- nema dejstvo na metabolizam ugljenih hidrata, čak ni kod hipertenzivnih pacijenata obolelih od dijabetesa.

Podaci iz kliničkih studija vezani za dvostruku blokadu sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):
U dve velike, randomizovane, kontrolisane studije, ONTARGET *(ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* i VA NEPHRON-D *(The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes),* ispitivana je upotreba kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II.
ONTARGET studija je bila sprovedena kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih oboljenja ili sa dijabetesom tip 2 praćenim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D studija je bila sprovedena na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.
Ove studije nisu pokazale značajno korisno dejstvo na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode, kao ni na mortalitet, dok je zabeležen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa monoterapijom.
S obzirom na njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE-inhibitore, odnosno blokatore receptora za angiotenzina II.
Stoga, kombinaciju ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II ne treba koristiti kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE *(Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)* studija bila je dizajnirana da se ispita korist od dodatka aliskirena u standardnu terapiju ACE-inhibitorom, odnosno blokatorom receptora za angiotenzin II, kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili češći u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na grupu koja je dobijala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežne disfunkcije) češće su prijavljivani u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo.

Pedijatrijska upotreba
Nema podataka vezanih za upotrebu leka Percarnil Combo kod dece,

5.2. Farmakokinetički podaci

Koji se odnose na lek perindopril/indapamid

Istovremena primena perindoprila i indapamida ne menja njihova farmakokinetička svojstva u poređenju sa odvojenom primenom.

Koji se odnosi na perindopril:

Resorpcija i bioraspoloživost
Posle oralne primene, resorpcija perindoprila je brza a maksimalne koncentracije se dostižu u roku od 1 sata. Poluvreme eliminacije iz plazme je 1 sat.
Budući da unos hrane smanjuje konverziju perindoprila u perindoprilat, a time i njegovu bioraspoloživost, perindopril treba primenjivati oralno, u pojedinačnoj dnevnoj dozi, ujutru pre obroka.

Distribucija
Volumen distribucije je otprilike 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, prvenstveno za angiotenzin-konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Biotransformacija
Perindopril je prolek, 27% ukupno primenjene doze perindoprila dospeva u cirkulaciju u vidu aktivnog metabolita perindoprilata. Pored perindoprilata, perindopril ima još 5 neaktivnih metabolita. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se postiže posle 3-4 sata.

Eliminacija
Perindoprilat se eliminiše u urinu a terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije je približno 17 sati, što dovodi do stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

Linearnost/nelinearnost
Pokazan je linearan odnos između doze perindoprila i njegove koncentracije u plazmi.

Posebne populacije

Starije osobe
Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih osoba, kao i kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega
Prilagođavanje doze kod bubrežne insuficijenciji je poželjno, zavisno od stepena oštećenja (klirensa kreatinina).

U slučaju dijalize
Dijalizni klirens perindoprilata je 70 mL/min.

Ciroza jetre
Kod pacijenata sa cirozom jetre kinetka perindoprila je izmenjena: hepatični klirens početnog molekula je smanjen za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Koji se odnose na indapamid:

Resorpcija
Indapamid se brzo i kompletno resorbuje iz digestivnog trakta.
Maksimalna koncentracija u plazmi ljudi se postiže 1 sat posle oralne primene leka.

Distribucija
Vezivanje za proteine plazme je 79%.

Biotransformacija i eliminacija
Poluvreme eliminacije je između 14 i 24 sata (prosečno 18 sati). Ponovljena primena ne dovodi do akumulacije. Eliminacija je uglavnom urinom (70% unete doze) i fecesom (22%), u vidu neaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega:
Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom farmakokinetika je nepromenjena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kombinacija perindopril/indapamid ima blago pojačanu toksičnost u odnosu na njegove komponente. Izgleda da bubrežne manifestacije nisu potencirane kod pacova. Međutim, ova kombinacija dovodi do

gastrointestinalne toksičnosti kod pasa, a kako izgleda toksična dejstva na majku su povećana kod pacova bez bilo kakvog teratogenog dejstva.

Međutim, ova neželjena dejstva su pokazana pri dozama, koje odgovaraju veoma visokoj granici bezbednosti, u poređenju sa dozama koje se koriste u terapiji.

Koji se odnose na perindopril

U studijama hronične oralne toksičnosti (pacovi i majmuni), ciljani organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.

U *in vitro* ili *in vivo* studijama nije zabeležena mutagenost.

Studije reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, zečevi i majmuni) nisu pokazale bilo kakve znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao klasa, izazivaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih dejstava kod glodara i zečeva: zabeležene su bubrežne lezije i perinatalni i postnatalni mortalitet. Plodnost nije bila smanjena ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

U dugoročnim studijama na pacovima i miševima nije zabeležena karcinogenost.

Koji se odnose na indapamid
Najviše doze primenjene oralno kod različitih životinjskih vrsta (40 do 8000 puta više od terapijskih doza) pokazale su egzacerbaciju diuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja tokom studija akutne toksičnosti indapamida primenjenog intravenski ili intraperitonelno bili su u vezi sa farmakološkim dejstvom indapamida, tj. bradipneja i periferna vazodilatacija.
Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksičnost ili teratogenost, a plodnost nije bila smanjena.

Rezultati ispitivanja mutagenih i karcinogenih svojstava indapamida bili su negativni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Laktoza, monohidrat
Kukuruzni skrob
Natrijum-hidrogenkarbonat
Skrob, preželatinizovan (kukuruzni)
Povidon K30
Magnezijum-stearat (E572)

Film:
Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan (E1203)
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

28 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u dobro zatvorenom kontejneru radi zaštite od vlage. Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Beli neprozirni polipropilenski (PP) kontejner za tablete sa neprozirnim polietilenskim (PE) čepom i ugrađenim desikantom, opremljen polietilenskim reduktorom protoka sa indikatorom integriteta pakovanja koji sadrži 30 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan kontejner za tablete i Uputstvo za lek..

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Sav neupotrebljeni lek ili otpadni materijal treba odlagati u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-05165-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

16.11.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2021.