

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

HYPRESSIN PLUS<sup>®</sup>, 4 mg/1,25 mg, tablete

INN: perindopril/indapamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži:

Perindopril *terc*-butilamina 4,00 mg (što odgovara 3,338 mg perindopрила) i  
Indapamida 1,25 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna tableta sadrži 57,99 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bele do skoro bele, okrugle tablete sa podeonom linijom sa jedne strane. Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek je indikovao za lečenje esencijalne hipertenzije kod odraslih pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom perindopрила.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Uobičajena doza je jedna tableta leka HYPRESSIN PLUS dnevno kao pojedinačna doza. Najbolje je uzeti ujutru, pre obroka.

Kada je to moguće, preporučuje se individualno titriranje doze pojedinačnim komponentama. Lek HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg bi trebalo propisivati kada krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan dozom leka od 2 mg/0,625 mg. Kada je to klinički prihvatljivo, može se razmotriti direktni prelaz sa monoterapije na HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tablete.

*Starije osobe (videti odeljak 4.4)*

Terapiju bi trebalo započeti nakon procene funkcije bubrega i odgovora na nivou krvnog pritiska.

*Pacijenti sa oštećenom renalnom funkcijom (videti odeljak 4.4)*

Kod teškog oštećenja renalne funkcije (vrednost klirensa kreatinina manja od 30 mL/min), terapija lekom HYPRESSIN PLUS je kontraindikovana.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem renalne funkcije (vrednost klirensa kreatinina od 30–60 mL/min), preporučuje se započeti lečenje sa odgovarajućom dozom pojedinačne komponente.

Kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina veći ili jednak 60 mL/min nije potrebno podešavanje doze.

Uobičajeno medicinsko praćenje obuhvata redovnu kontrolu kreatinina i kalijuma.

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom 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 podešavanje doze.

*Pedijatrijska populacija:*

Bezbednost i efikasnost kombinacije perindopрила i indapamida nije utvrđena u pedijatrijskoj populaciji, pa se primena ovog leka ne preporučuje kod dece i adolescenata.

### **Način primene**

Za oralnu primenu.

### **4.3. Kontraindikacije**

#### **Za perindopril:**

- Preosetljivost na perindopril ili na bilo koji drugi ACE inhibitor;
- Angioedem (Quinckeov edem) u anamnezi kod pacijenata prethodno lečenih ACE inhibitorom (videti odeljak 4.4);
- Hereditarni ili idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4. i 4.6.);
- Istovremena primena leka HYPRESSIN PLUS i lekova koji sadrže aliskiren, kontraindikovana je kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5. i 5.1.);
- Istovremena primena sa sakubitriplom/valsartanom. Lečenje HYPRESSINOM PLUS ne sme biti započeto pre nego što prođe 36 sati nakon primene poslednje doze sakubitripla/valsartana (videti odeljke 4.4 i 4.5);
- Ekstrakorporalne terapije koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- Signifikantna bilateralna stenoza renalne arterije ili stenoza renalne arterije funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

#### **Za indapamid:**

- Preosetljivost na indapamid ili na bilo koji drugi sulfonamid;
  - Teško oštećenje renalne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 mL/min);
  - Hepatična encefalopatija;
  - Teško oštećenje funkcije jetre;
  - Hipokalemija.
- **Za kombinaciju perindopril/indapamid**
  - Preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

Zbog nedovoljnog terapijskog iskustva, HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tablete ne bi trebalo primenjivati 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 litijuma sa kombinacijom perindoprila i indapamida obično se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

### **Za perindopril**

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

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zato ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, ona se može sprovesti samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### *Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum*

Ne preporučuje se istovremena primena perindoprila i diuretika koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili zamena za so koje sadrže kalijum (videti odeljak 4.5).

#### *Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija*

Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, prijavljeni su slučajevi neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije. Kod pacijenata sa očuvanom renalnom funkcijom i u odsustvu drugih faktora, neutropenija se retko javlja.

Perindopril treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, kod pacijenata koji su na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom, i kod pacijenata sa kombinacijom ovih komplikujućih faktora, posebno ako postoji prethodno oštećenje funkcije bubrega.

Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije koje, u pojedinim slučajevima, ne reaguju na intenzivnu terapiju antibioticima. Ako se perindopril primenjuje kod ovih pacijenata, potrebno je periodično praćenje broja leukocita, a pacijentima se savetuje da prijave sve simptome koji mogu ukazivati na infekciju (npr. bol u grlu, groznica) (videti odeljke 4.5 i 4.8).

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Povećan je rizik od hipotenzije i renalne insuficijencije kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega koji se leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Lečenje diureticima može biti dodatni faktor rizika. Gubitak renalne funkcije može se javiti i uz manje promene serumskog kreatinina čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije.

#### *Preosetljivost/angioedem:*

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko opisan kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, uključujući perindopril (videti odeljak 4.8).

Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme tokom lečenja. U ovim slučajevima terapiju perindoprilom treba odmah prekinuti i pacijenta treba pratiti na odgovarajući način kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. U slučajevima kada edem zahvati samo lice i usne, otok se generalno povlači bez terapije, mada su se antihistaminici pokazali kao korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem u kombinaciji sa edemom larinksa može da bude sa smrtnim ishodom. Ako se javi otok jezika, glotisa ili larinksa koji može dovesti do opstrukcije disajnih puteva, odmah treba primeniti odgovarajuću prvu pomoć, koja obuhvata supkutanu injekciju adrenalina 1: 1000 (0,3 mL-0,5 mL) i/ili druge potrebne mere da bi se obezbedila prohodnost disajnih puteva.

Prijavljeno je da je mogućnost nastanka angioedema pri upotrebi ACE inhibitora veća kod crne populacije u odnosu na ostatak populacije.

Pacijenti koji su ranije imali angioedem koji nije povezan sa uzimanjem ACE inhibitora imaju povećan rizik za pojavu angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je retko prijavljivan kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata su se javili bol u stomaku (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima se javljao bez edema lica, a vrednosti C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem se dijagnostikuje CT snimanjem abdomena, ultrazvukom, pri operativnom zahvatu i prema simptomima koji su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorima.

Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji prijavljuju bol u stomaku, a pri tom su na terapiji ACE inhibitorima.

Kombinacija perindoprila sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindikovana usled povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.3). Sakubitril/valsartan se ne sme uključivati dok se ne navrší 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindoprila. Ukoliko se terapija sa sakubitriplom/valsartanom prekine, terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navrší 36 sati nakon poslednje doze sakubitрила/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena upotreba ACE inhibitora i NEP inhibitora (npr. racekadotril), mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik od nastanka angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez otežanog disanja) (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima, potreban je oprez na početku lečenja sa racekadotriplom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije*

Bilo je izolovanih izveštaja o pacijentima koji su imali životno-ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije dok su tokom terapije ACE inhibitorima bili podvrgnuti terapijskom procesu desenzibilizacije otrovom opnokrilaca (pčela, osa). ACE inhibitore treba sa oprezom primenjivati kod desenzibilisanih pacijenata, kao i izbegavati kod onih koji su na imunoterapiji otrovima. Međutim, ove reakcije se mogu sprečiti privremenim obustavljanjem ACE inhibitora najmanje 24 sata pre terapije desenzibilizacije.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom izlaganja LDL aferezi:*

Pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima u toku LDL afereze dekstran sulfatom, su retko doživljavali životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim isključenjem ACE inhibitora pre svake afereze.

#### *Pacijenti na hemodijalizi:*

Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na dijalizi visokopropusnim membranama (npr. AN69<sup>®</sup>) koji su istovremeno uzimali ACE inhibitore. Kod ovih pacijenata treba uzeti u obzir korišćenje drugog tipa dijaliznih membrana ili druge klase antihipertenziva.

#### *Primarni aldosteronizam*

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno ne reaguju na antihipertenzivne lekove koji deluju putem inhibicije renin-angiotenzin sistema. Zbog toga se ne preporučuje njihova primena.

#### *Trudnoća:*

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Ukoliko se terapija ACE inhibitorima smatra neophodnom u daljem lečenju, pacijentkinje koje planiraju trudnoću bi trebalo da pređu na terapiju drugim antihipertenzivima koji imaju utvrđen bezbednosni profil tokom trudnoće. Terapiju ACE inhibitorom bi odmah po utvrđivanju trudnoće trebalo obustaviti, i ukoliko je neophodno, uvesti terapiju drugim antihipertenzivima (videti odeljke 4.3. i 4.6).

### **Za indapamid**

#### *Hepatička encefalopatija*

Kada je funkcija jetre smanjena, tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu da izazovu, posebno u slučajevima narušene ravnoteže elektrolita hepatičku encefalopatiju koja može progredirati do hepatičke kome. Ako do toga dođe, treba odmah prekinuti primenu diuretika.

#### *Fotosenzitivnost*

Slučajevi fotosenzitivnosti su prijavljivani kod pacijenata koji su primali tiazide i tiazidima-slične diuretike (videti odeljak 4.8). Ukoliko se reakcija fotosenzitivnosti javi tokom primene leka, preporučuje se prekid lečenja. Ukoliko je neophodno nastaviti primenu diuretika, preporuka je zaštititi delove kože izložene suncu ili veštačkim UVA- zracima.

### **Mere opreza pri primeni**

### **Zajedničke za perindopril i indapamid**

#### *Oštećenje renalne funkcije:*

U slučajevima teškog oštećenja renalne funkcije (klirens kreatinina < 30 mL/min) terapija je kontraindikovana. Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez prethodnih jasnih renalnih lezija i za koje testovi krvi pokazuju funkcionalnu renalnu insuficijenciju, terapiju treba prekinuti, a eventualno ponovno lečenje započeti niskom dozom ili samo jednom komponentom leka.

Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključi redovnu kontrolu koncentracije kalijuma i kreatinina, nakon dve nedelje terapije, a zatim na svaka 2 meseca tokom stabilnog terapijskog perioda.

Renalna insuficijencija je uglavnom zabeležena kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili prikrivenim oštećenjem bubrega, uključujući stenozu renalne arterije.

Lek se ne preporučuje kod bilateralne stenozu renalne arterije kao i kod pacijenata sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega.

#### *Hipotenzija i nedostatak vode i elektrolita*

Postoji rizik od iznenadne hipotenzije u slučaju prethodnog smanjenja koncentracije natrijuma u krvi (uglavnom kod osoba sa stenozom renalne arterije). Zato treba ispitati sve potencijalne uzroke nastanka elektrolitnog disbalansa i dehidracije, koji mogu nastati kao posledica postojeće dijareje ili povraćanja. Kod takvih pacijenata treba redovno pratiti koncentracije elektrolita u plazmi.

Značajna hipotenzija može zahtevati intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak lečenja. Posle uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, terapija se može ponovo započeti smanjenom dozom ili samo jednim od komponenti.

*Koncentracija kalijuma:*

Kombinacija perindopрила i indapamida ne sprečava pojavu hipokalemije, naročito kod pacijenata obolelih od dijabetesa ili pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Kao kod bilo kog antihipertenziva koji sadrži diuretik, treba sprovoditi redovnu kontrolu koncentracije kalijuma u plazmi.

*Laktoza:*

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

**Za perindopril**

*Kašalj*

Tokom lečenja ACE inhibitorima, prijavljen je suvi kašalj. Karakteristično, radi se o kašlju koji perzistira tokom terapije, a povlači nakon obustave primene leka. Kašalj jatrogene etiologije, treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kašlja. Ako lečenje ACE inhibitorom idalje ima prednost, može se razmotriti nastavak terapije.

*Pedijatrijska populacija:*

Efikasnost i podnošljivost perindopрила kod dece, samog ili u kombinaciji, nije utvrđena.

*Rizik od arterijske hipotenzije i/ili renalne insuficijencije (u slučaju srčane insuficijencije, nedostatka vode i elektrolita itd):*

Značajna stimulacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema je posebno zapažena za vreme izraženog gubitka vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrijuma ili produžena terapija diureticima) kod pacijenata koji su inicijalno imali nizak pritisak, u slučaju stenoze renalne arterije, kongestivne srčane insuficijencije ili ciroze sa edemom i ascitesom.

Blokiranje ovog sistema ACE inhibitorima može 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 renalnu 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 postepeno podešava prema postignutom rezultatu sniženja krvnog pritiska, posebno u slučajevima gubitka vode i elektrolita, kako bi se izbegao iznenadni nastanak hipotenzije.

*Pacijenti sa aterosklerozom:*

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:*

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

Ako je ovaj lek propisan pacijentima sa potvrđenom ili suspektnom stenozom renalne arterije, terapiju treba započeti u bolničkim uslovima, malom dozom i uz praćenje renalne funkcije i koncentracije kalijuma, s obzirom na to da se kod nekih pacijenata razvila funkcionalna renalna insuficijencija, koja se povukla nakon prekida terapije.

#### *Srčana insuficijencija/teška srčana insuficijencija*

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen), lečenje treba započeti pod medicinskim nadzorom i sa smanjenom početnom dozom. Lečenje beta-blokatorima kod hipertenzivnih pacijenata sa koronarnom insuficijencijom ne treba prekidati: ACE inhibitor treba dodati beta-blokatoru.

#### *Pacijenti sa dijabetesom:*

Kod pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetes melitusom (stanja sa spontanom tendencijom za povećanjem koncentracije kalijuma), terapija se započinje pod medicinskim nadzorom i sa smanjenom početnom dozom.

U toku prvog meseca terapije ACE inhibitorima kod pacijenata sa dijabetesom lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom, treba redovno pratiti vrednosti glikemije (videti odeljak 4.5).

#### *Etničke razlike:*

Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika ostalih rasa, verovatno zbog niskih vrednosti renina u crnoj populaciji sa povišenim krvnim pritiskom.

#### *Hirurški zahvati/anestezija:*

ACE inhibitori mogu da izazovu hipotenziju tokom primene anestezije, naročito kada je primenjen anestetik sa hipotenzivnim potencijalom.

Zbog toga se preporučuje da se terapija ACE inhibitorima dugog dejstva, kakav je perindopril, prekine jedan dan pre hirurške intervencije, kada je to moguće.

#### *Stenoza aortnog ili mitralnog zalistka/hipertofična kardiomiopatija:*

ACE inhibitore treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa opstrukcijom protoka krvi u levoj komori.

#### *Insuficijencija jetre:*

Retko, upotreba ACE inhibitora je 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 značajnog povišenja vrednosti hepatičnih enzima u toku terapije ACE inhibitorima, treba obustaviti primenu ACE inhibitora i te pacijente treba medicinski pratiti na odgovarajući način (videti odeljak 4.8).

#### *Hiperkalemija:*

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, je uočena povišena koncentracija kalijuma u serumu. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju, jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Ovo obično nema značaja kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Faktori rizika koji dovode do hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju, pogoršanje funkcije bubrega, starosno doba (preko 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili supstituentima soli koji sadrže kalijum; ili one pacijente koji uzimaju druge lekove koji podižu

koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, druge ACE inhibitore, antagoniste angiotenzin-II receptora, acetilsalicilnu kiselinu  $\geq 3$  g/dan, COX-2 inhibitore i neselektivne NSAID, imunosupresivne lekove kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim) i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina. Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili supstituenata soli koji sadrže kalijum kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom može dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može prouzrokovati teške, ponekad aritmije sa smrtnim ishodom. Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina treba sa oprezom koristiti kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima, a nivo kalijuma u serumu i bubrežnu funkciju potrebno je pratiti. Ukoliko je konkomitantna upotreba prethodno navedenih lekova neophodna, treba je sprovoditi uz veliki oprez i često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

### ***Za indapamid***

#### *Balans vode i elektrolita*

##### *Koncentracija natrijuma*

Koncentraciju natrijuma treba ispitati pre početka terapije, a zatim u odgovarajućim vremenskim intervalima. Smanjenje koncentracije natrijuma u početku može biti asimptomatsko, pa je neophodno redovno praćenje. Kontrolisanje i praćenje koncentracije natrijuma kod osoba starije životne dobi i pacijenata sa cirozom treba da bude češće (videti odeljke 4.8. i 4.9). Lečenje bilo kojim od diuretika može izazvati hiponatrijemiju, ponekad sa veoma ozbiljnim posledicama. Hiponatrijemija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovih efekata su neznatni.

##### *Koncentracija kalijuma:*

Smanjenje koncentracije kalijuma sa hipokalemijom je glavni rizik kod upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika-sličnih tiazidima. Hipokalemija može uzrokovati mišićna oboljenja. Prijavljeni su slučajevi rhabdomiolize, uglavnom u kontekstu teške hipokalemije. Rizik od smanjenja koncentracije kalijuma ( $< 3,4$  mmol/L ) treba sprečiti u nekim visoko rizičnim populacijama, kao što su stare i/ili loše uhranjene osobe, bilo da uzimaju više lekova ili ne, pacijenti sa cirozom, sa razvijenim edemom i ascitom, pacijenti sa koronarnom bolešću i pacijenti sa insuficijencijom srca.

U ovim slučajevima hipokalemija povećava kardiotsičnost srčanih glikozida i rizik pojave poremećaja srčanog ritma.

Kod pacijenata sa produženim QT intervalom takođe postoji rizik tih pojava, bez obzira na uzrok koji može biti kongenitalan ili jatrogen. Hipokalemija, kao i bradikardija, deluje kao faktor koji favorizuje početak teških poremećaja ritma, posebno *torsade de pointes*, što može biti i sa smrtnim ishodom.

U svim slučajevima je neophodno češće kontrolisanje koncentracije kalijuma. Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi treba uraditi tokom prve nedelje od početka terapije.

Ako je utvrđena niska koncentracija kalijuma, potrebna je korekcija.

##### *Koncentracija kalcijuma:*

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i izazvati blago i prolazno povećanje koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može biti povezano sa nedijagnostikovanim hiperparatiroidizmom. U ovim slučajevima terapiju treba prekinuti do ispitivanja paratiroidne funkcije.

##### *Glukoza u krvi:*

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



#### *Mokraćna kiselina:*

Tendencija ka napadu gihta može biti povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom.

#### *Renalna funkcija i diuretici:*

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici su potpuno efektivni kada je renalna funkcija 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 regulisana, uzimajući u obzir starost, telesnu masu i pol pacijenta prema *Cockroft*-ovoj formuli:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{godine}) \times \text{telesna masa} / 0,814 \times \text{koncentracija kreatinina u plazmi}$$

➤ Parametri:

*starost*: u godinama

*telesna masa*: 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 redukciju glomerularne filtracije. Rezultat može biti povećanje koncentracije ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna renalna insuficijencija ne predstavlja neželjenu posledicu kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeće oštećenje renalne funkcije.

#### *Sportisti:*

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

#### Efuzija sudovnjače, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla:

Lekovi koji sadrže silfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije sudovnjače i ispada u vidnom polju, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštine vida ili bol u oku i obično se javlja u roku od nekoliko sati do nedelja od početka primene leka. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno lečenje podrazumeva prekid primene leka što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog pritiska, možda će biti potrebno promptno razmotriti medicinsko ili hirurško lečenje. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati porodičnu anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### Zajedničke za perindopril i indapamid

##### ***Istovremena primena koja se ne preporučuje***

**Litijum:** Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i pojava toksičnosti je prijavljeno tokom istovremene uporebe litijuma sa ACE inhibitorima. Upotreba kombinacije perindoprila sa indapamidom uz litijum se ne preporučuje, ali ukoliko se upotreba kombinacije pokaže neophodnom, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu. (videti odeljak 4.4).

##### ***Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju***

**Baklofen:** Povećanje antihipertenzivnog dejstva. Potrebno je kontrolisanje krvnog pritiska i prilagodjavanje doze antihipertenziva ako je neophodno.

**Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu  $\geq 3$  g/dan):** kada se ACE inhibitori daju istovremeno sa nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima (npr. acetilsalicilnom kiselinom u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitorima i neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima), može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i mogućnost nastanka akutne insuficijencije bubrega, kao i do rizika od povećanja serumskog kalijuma, posebno kod pacijenata sa već postojećom slabom funkcijom bubrega.

Ovu kombinaciju lekova treba primenjivati oprezno, posebno kod starijih osoba. Pacijenti bi trebalo da su adekvatno hidrirani, a trebalo bi razmotriti i praćenja funkcije bubrega na početku istovremenog lečenja, kao i periodično u nastavku.

#### ***Istovremena primena koja zahteva pažnju***

**-Imipraminu slični antidepressivi (triciklički), neuroleptici:** pojačan je antihipertenzivno dejstvo i rizik od ortostatske hipotenzije (aditivno dejstvo).

#### ***Za perindopril***

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

#### ***Lekovi koji mogu povećati rizik od pojave angioedema***

Istovremena primena ACE inhibitora i sakubitril/valsartana je kontraindikovana, zbog povećanog rizika od nastanka angioedema (videti 4.3 i 4.4). Sakubitril/valsartan se ne sme uključivati dok se ne navrši 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navrši 36 sati nakon poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik od angioedema (vidi 4.4).

#### ***Lekovi koji uzrokuju hiperkalemiju***

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje nepromenjen, hiperkalemija se može javiti kod nekih pacijenata lečenih lekom HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg. Neki lekovi ili terapijske grupe lekova mogu povećati mogućnost pojave hiperkalemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren, amilorid), ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprimi kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao amiloridu sličan diuretik koji štedi kalijum. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije. Zbog toga, kombinacija HIPRESSINA PLUS sa prethodno navedenim lekovima se ne preporučuje. Ako je istovremena primena indikovana, potrebno je primeniti je uz oprez i česte kontrole serumskog kalijuma.

***Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):***

*Aliskiren:*

Kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenom funkcijom bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta se povećava.

*Ekstrakorporalne terapije*

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su određene membrane visoke propustljivosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) na aparatima za dijalizu ili hemofiltraciju, kao i tokom afereze lipoproteina niske gustine primenom dekstran sulfata, zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ako je takvo lečenje neophodno, treba razmotriti primenu drugačije vrste dijalizne membrane ili druge klase antihipertenzivnog leka.

***Istovremena primena se ne preporučuje (videti odeljak 4.4):***

*Aliskiren:*

Kod pacijenata koji nemaju dijabetes ili oštećenu funkciju bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta se povećava (videti odeljak 4.4).

*Istovremena terapija ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina:*

Podaci iz literature pokazali su da je kod pacijenta sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa oštećenjem ciljnih organa, istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina povezana sa povećanom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanjem renalne funkcije (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Dvostruka blokada (npr. kombinovanjem ACE inhibitora sa antagonistom receptora angiotenzina II) treba da se ograniči na pojedinačne slučajeve uz pažljivo praćenje renalne funkcije, koncentracije kalijuma i krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

*Estramustin:*

Povećan je rizik od nastanka neželjenih reakcija kao što je angioneurotski edem (angioedem).

*Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid), kalijumove soli:*

Hiperkalemija (moguće letalna), naročito u kombinaciji sa oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemijska dejstva).

Ne preporučuje se istovremena primena perindoprila sa prethodno navedenim lekovima (videti odeljak 4.4).

Međutim, ukoliko je istovremena primena neophodna, trebalo bi ih primenjivati uz oprez i sa čestim određivanjem koncentracije kalijuma u serumu. Za primenu spironolaktone kod srčane insuficijencije, videti u nastavku (Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju“)

***Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju:***

*Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici)*

Rezultati epidemioloških studija pokazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulina, oralnih hipoglikemika) može pojačati efekat smanjenje koncentracije glukoze u krvi, uz rizik od pojave hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće javlja tokom prvih nedelja istovremene terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

*Diuretici koji ne štede kalijum*

Kod pacijenata koji uzimaju diuretike, posebno kod onih sa gubitkom tečnosti i/ili elektrolita, može doći do prekomernog pada krvnog pritiska po započinjanju terapije ACE inhibitorom. Mogućnost pojave hipotenzije može se smanjiti prekidom primene diuretika, povećanjem unosa tečnosti i elektrolita pre započinjanja terapije niskim i rastućim dozama perindoprila.

Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodno lečenje diuretikom izazvalo gubitak elektolita/tečnosti, ili se lečenje diuretikom mora obustaviti pre započinjanja lečenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovo uvesti diuretik koji ne šteti kalijum, ili se lečenje ACE inhibitorom mora započeti nižom dozom koja se postepeno povećava.

Kod kongestivne srčane insuficijencije koja se leči diuretikom, lečenje ACE inhibitorom treba započeti sa veoma niskom dozom, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalijum.

U svim slučajevima se renalna funkcija (nivo kreatinina) mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja po započinjanju terapije ACE inhibitorom.

*Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):*

Sa eplerenonom ili spironolaktonom pri dnevnim dozama između 12,5 mg i 50 mg i sa niskim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA) sa ejekcionom frakcijom <40%, kod pacijenata prethodno lečenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povećan je rizik od nastanka hiperkalemije, potencijalno letalne, naročito pri nepridržavanju preporuka vezanih za propisivanje ove kombinacije lekova.

Pre započinjanja lečenja ovom kombinacijom, treba isključiti postojanje hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega.

Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatinemije jednom nedeljno tokom prvog meseca i nakon toga jednom mesečno.

***Istovremena primena koja zahteva izvesnu pažnju:***

*Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori*

Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivno dejstvo perindopрила. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni pritisak.

*Alopurinol, citostatska i imunosupresivna sredstva, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid:*

Istovremena primena sa ACE inhibitorima može povećati rizik od nastanka leukopenije (videti odeljak 4.4).

*Anestetici:* ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno dejstvo nekih anestetika (videti odeljak 4.4).

*Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu da smanje hipotenzivno dejstvo ACE inhibitora.

*Zlato*

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko zabeležene kod pacijenata koji su istovremeno dobijali injekcije zlata (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitore, uključujući perindopril.

***Za indapamid***

***Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju***

*Lekovi koji izazivaju torsades de pointes:* Zbog rizika od hipokalemije, indapamid treba davati uz oprez 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 antipsihotici – (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 smanjuju koncentraciju kalijuma:* amfotericin B (i.v. primena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemski put), tetrakosaktid, stimulantni laksativi: Povećan rizik od niske koncentracije kalijuma (aditivni efekat). Pratiti koncentraciju kalijuma i korigovati ako je neophodno; naročito je potrebno obratiti pažnju pri upotrebi sa kardiotoničnim glikozidima. Treba koristiti nestimulantne laksative.

*Kardiotonični glikozidi:* Niska koncentracija kalijuma favorizuje toksični efekat kardiotoničnih glikozida.

Treba pratiti koncentraciju kalijuma i EKG i ako je neophodno, ponovo razmotriti terapiju.

*Alopurinol:* istovremeno lečenje sa indapamidom može povećati incidencu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

#### ***Kombinacije koje zahtevaju izvesnu pažnju***

*Diuretici koji štede kalijum (amilorid, spironolakton, triamteren):* iako su racionalne kombinacije korisne kod nekih pacijenata, hipokalemija ili hiperkalemija (posebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili dijabetesom) mogu se pojaviti. Potrebno je pratiti vrijednosti kalijuma u plazmi i EKG, te ako je neophodno, preociniti nastavak lečenja.

*Metformin:* Laktatna acidoza usled primene metformina izazvana mogućom renalnom insuficijencijom vezanom za upotrebu diuretika i posebno za diuretike Henleove petlje. Ne koristiti metformin kada je vrednost kreatinina u plazmi iznad 15 mg/L (135 mikromola/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromola/L) kod žena.

*Jodna kontrastna sredstva:* U slučajevima dehidracije izazvane diureticima postoji povećan rizik od akutne renalne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze jodnih kontrastnih sredstava. Treba izvršiti rehidraciju pre primene jodnih jedinjenja.

*Kalcijum (soli):* Rizik povećanja koncentracije kalcijuma zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.

*Ciklosporin, takrolimus:* Rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promena koncentracije cirkulišućeg ciklosporina, čak i kada nema gubitka vode i soli.

*Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska primena):* Smanjen antihipertenzivni efekat (zadržavanje vode i soli zbog kortikosteroida).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Na osnovu dejstva pojedinačnih komponenti ove kombinacije lekova na trudnoću i dojenje, HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tablete se ne preporučuju tokom prvog trimestra trudnoće.

HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tablete su kontraindikovane tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tablete su kontraindikovane u toku dojenja. Potrebno je doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje ovim lekom, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

### **Trudnoća**

*U vezi sa perindoprilom:*

**Primena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4).  
Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).**

Na osnovu epidemioloških podataka koji se odnose na rizik od teratogenog dejstva nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nije se mogao doneti konačan zaključak; ipak, ne sme se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću trebalo bi prevesti na antihipertenzivnu terapiju drugim lekovima za koje postoji dokazan bezbednosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, odmah bi trebalo prekinuti terapiju ACE inhibitorima i započeti, ako je moguće, terapiju drugim lekovima.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenje funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje fetusa. Kod odojčadi čije su majke koristile ACE inhibitore tokom trudnoće trebalo bi proveriti da li postoji hipotenzija (videti odeljke 4.3 i 4.4).

*U vezi sa indapamidom:*

Podaci o primeni indapamida kod trudnica su ograničeni ili ih nema (manje od 300 ishoda trudnoće). Produženo izlaganje tiazidima u toku trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i usporavanje rasta.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktni ili indirektni štetni efekat u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3)

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati primenu indapamida u trudnoći.

### **Dojenje**

HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tablete se ne preporučuju u toku dojenja.

*U vezi sa perindoprilom:*

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

*U vezi sa indapamidom:*

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko.

Mogu se pojaviti preosetljivost na sulfonamidske derivate i hipokalijemija. Rizik u novorođenčeta/odojčeta se ne može isključiti.

Indapamid je usko povezan sa tiazidnim diureticima koji su u povezanosti sa smanjenjem ili čak supresijom izlučivanja mleka u toku dojenja.

Indapamid se ne preporučuje u toku dojenja.

#### **Plodnost**

*Za perindopril i indapamid*

Studije reproduktivne toksičnosti su pokazale da nema uticaja na plodnost kod ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3).

Ne očekuje se uticaj na plodnost kod ljudi.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Niti jedna od dve aktivne supstance, pojedinačno ili kombinovane u leku HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tabletama ne utiču na sposobnost prilikom vožnje i upravljanja 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 smanji gubitka kalijuma izazvan indapamidom. Kod 4% pacijenata koji se leče kombinacijom perindopril/ indapamid zabeležena je hipokalemija (koncentracija kalijuma <3,4 mmol/l).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su:

Za perindopril: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, poremećaji ukusa, poremećaj vida, vertigo, tinitius, pad krvnog pritiska, kašalj, dispnea, abdominalna bol, konstipacija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi u mišićima i astenija.

Za indapamid: reakcije preosetljivosti, uglavnom dermatološke, kod osoba sa predispozicijom za razvoj alergijskih i astmatičnih reakcija, te makulopapularni osip.

##### b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinškog praćenja perindoprila, klasifikovana po učestalosti na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Perindopril	Indapamid
Infekcije i infestacije	Rinitis	Veoma retko	-

<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	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
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Preosetljivost (uglavnom dermatološke reakcije, kod osoba predisponiranih za razvoj alergijskih i astmatičnih reakcija)	-	Često
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4. i 4.5.)	Povremeno*	-
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon obustave terapije (videti odeljak 4.4.)	Povremeno*	-
	Hiponatrijemija (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Nepoznate učestalosti
	Hiperkalcijemija	-	Veoma retko
	Deplecija kalijuma sa hipokalemijom, posebno ozbiljna kod određenih populacija sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznate učestalosti
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Promene raspoloženja	Povremeno	-
	Poremećaj sna	Povremeno	-
	Konfuzija	Veoma retko	-
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Vrtoglavica	Često	-
	Glavobolja	Često	Retko
	Parestezija	Često	Retko
	Disguezija (poremećaj čula ukusa)	Često	-
	Somnolencija	Povremeno*	-
	Sinkopa	Povremeno*	Nepoznate učestalosti
	Moždani udar, moguće kao posledica prekomerne hipotenzije kod visokorizičnih	Veoma retko	-



	pacijenata (videti odeljak 4.4)		
	Mogući početak hepatičke encefalopatije u slučaju jetrene insuficijencije (videti odeljke 4.3 i 4.4)	-	Nepoznate učestalosti
<b>Poremećaji oka</b>	Oštećenje vida	Često	Nepoznate učestalosti
	Miopija (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznate učestalosti
	Akutni glaukom zatvorenog ugla	-	Nepoznate učestalosti
	Efuzija sudovnjače	-	Nepoznate učestalosti
	Zamagljen vid	-	Nepoznate učestalosti
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Vertigo	Često	Retko
	Tinitus	Često	-
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Palpitacije	Povremeno*	-
	Tahikardija	Povremeno*	-
	Angina pektoris (videti odeljak 4.4.)	Veoma retko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retko	Veoma retko
	Infarkt miokarda, moguće kao posledica prekomerne hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4.)	Veoma retko	-
	<i>Torsade de pointes</i> (moguće sa smrtnim ishodom) (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznate učestalosti
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom)	Često	Veoma retko
	Vaskulitis	Povremeno*	-
	Raynaud-ov fenomen	Nepoznate učestalosti	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Kašalj (videti odeljak 4.4)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Bronhospazam	Povremeno	-

	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko	-
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Abdominalna bol	Često	-
	Konstipacija	Često	Retko
	Dijareja	Često	-
	Disgeuzija	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Retko
	Povraćanje	Često	Povremeno
	Suva usta	Povremeno	Retko
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Hepatitis (videti odeljak 4.4.)	Veoma retko	Nepoznate učestalosti
	Poremećaj jetrene funkcije	-	Veoma retko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Pruritus	Često	-
	Osip	Često	-
	Makulopapularni osip	-	Često
	Urtikarija (videti odeljak 4.4.)	Povremeno	Veoma retko
	Angioedem (videti odeljak 4.4.)	Povremeno	Veoma retko
	Purpura	-	Povremeno
	Hiperhidroza	Povremeno	-
	Fotosenzitivne reakcije	Povremeno*	Nepoznate učestalosti
	Pemfigoid	Povremeno*	-
	Pogoršanje psorijaze	Retko*	-
	Multiformni eritem	Veoma retko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Veoma retko
	Stevens Johnson sindrom	-	Veoma retko
	<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Grčevi u mišićima	Često
Moguće pogoršanje već postojećeg diseminovanog eritemskog lupusa		-	Nepoznate učestalosti

	Artralgija	Povremeno*	-
	Mialgija	Povremeno*	-
	Mišićna slabost	-	Nepoznate učestalosti
	Rabdomioliza	-	Nepoznate učestalosti
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Insuficijencija bubrega	Povremeno	-
	Akutna bubrežna insuficijencija	Veoma retko	Veoma retko
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Erektilna disfunkcija	Povremeno	-
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Astenija	Često	-
	Bol u grudima	Povremeno*	-
	Malaksalost	Povremeno*	-
	Periferni edem	Povremeno*	-
	Pireksija	Povremeno*	-
	Umor	-	Retko
<b>Ispitivanja</b>	Povećana koncentracija uree u krvi	Povremeno*	-
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	Povremeno*	-
	Povećana koncentracija bilirubina u krvi	Retko	-
	Povećane vrednosti enzima jetre.	Retko	Nepoznate učestalosti
	Smanjene vrednosti hemoglobina i hematokrita (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Povećana koncentracija glukoze u krvi	-	Nepoznate učestalosti
	Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznate učestalosti
	Produžen QT interval na EKG (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznate učestalosti
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Pad	Povremeno*	

\*Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za neželjena dejstva detektovana iz spontanih prijava

Slučajevi sindroma nedovoljnog izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH*) prijavljeni su tokom lečenja ostalim ACE inhibitorima. Sindrom nedovoljnog izlučivanja antidiuretskog hormona možete se uzeti u obzir kao veoma retka ali ipak moguća komplikacija povezana sa primenom ACE inhibitora uključujući perindopril.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Simptomi*

Najčešća neželjena reakcija u slučajevima predoziranja je hipotenzija, ponekad udružena sa mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može progredirati do anurije (izazvana hipovolemijom). Mogu se javiti poremećaji vode i elektrolita (niska koncentracija natrijuma, niska koncentracija kalijuma).

##### *Terapija*

Prva mera koju treba preduzeti je brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavezom i/ili primenom aktivnog uglja, zatim uspostaviti balans vode i elektrolita u specijalizovanim centrima dok se ne vrate u normalu. Ako se javi izražena hipotenzija, pacijenta je potrebno staviti u ležeći položaj sa glavom naniže. Ako je neophodno, može se i.v. dati fiziološki rastvor ili se može primeniti neka od drugih metoda za povećanje volumena.

Perindoprilat, aktivna forma perindopрила, može biti dijaliziran (videti odeljak 5.2).

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; inhibitori ACE inhibitori i diuretici

**ATC šifra:** C09BA04

HYPRESSIN PLUS 4 mg/1,25 mg tablete su kombinacija soli perindopril terc-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i indapamida, hlorosulfamoilnog diuretika. Farmakološke osobine ovog leka potiču od svake komponente uzete posebno, kao i njihovog aditivnog sinergističkog dejstva u kombinaciji.

#### **Mehanizam dejstva**

*Vezano za perindopril i indapamid*

Kombinacija perindoprila i indapamida dovodi do aditivnog sinergističkog antihipertenzivnog dejstva dve aktivne komponente.

#### Vezano za perindopril

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

Ovo rezultira:

- redukcijom sekrecije aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron ne utiče na negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora sa prvenstvenim dejstvom na krvne sudove u mišićima i bubrezima, koje nije praćeno retencijom soli i vode ili refleksnom tahikardijom pri dugotrajnoj terapiji.

Antihipertenzivno dejstvo perindoprila se takođe ispoljava 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 efekta na vene, verovatno izazvanog promenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje prethodnog opterećenja (*pre-load*),
- preko smanjenja ukupnog perifernog vaskularnog otpora: smanjenje naknadnog opterećenja (*afterload*).

Studije sprovedene na pacijentima sa insuficijencijom srca su pokazale:

- smanjenje pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,
- 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.

#### Vezano za indapamid:

Indapamid je sulfonamidski derivat sa indolskim prstenom, farmakološki srodan tiazidnoj grupi diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. Povećava urinarno izlučivanje natrijuma i hlorida, i u manjem stepenu izlučivanje kalijuma i magnezijuma, čime se povećava ukupno izlučivanje urina praćeno antihipertenzivnim dejstvom.

### **Farmakodinamsko dejstvo**

#### Vezano za perindopril/indapamid

Bez obzira na godine starosti, kombinacija perindopril/indapamid kod hipertenzivnih pacijenata ispoljava dozno-zavisni antihipertenzivni efekt na dijastolni i sistolni arterijski pritisak, i u ležećem i uspravnom položaju. Ovaj antihipertenzivni efekt traje 24 sata. Smanjenje krvnog pritiska se postiže za manje od 1 meseca, bez tahifilakse; prekid terapije nema povratni efekt. Tokom kliničkih studija, istovremena primena perindoprila i indapamida je izazvala antihipertenzivno dejstvo sinergističke prirode, u odnosu na svaku komponentu primenjenu pojedinačno.

PICXEL, multicentrična, randomizovana, duplo-slepa aktivno kontrolisana studija je ehokardiografski prikazala efekat kombinacije perindopril/indapamid na LVH (hipertrofiju leve komore) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U ovoj studiji, hipertenzivni pacijenti sa LVH (definisanom kao indeks mase leve komore (LVMI)  $>120\text{g/m}^2$  kod muškaraca i  $> 100\text{g/m}^2$  kod žena) su randomizovani na terapiju perindopril tert-butilamina 2 mg (što odgovara 2,5 mg perindopril arginina)/indapamidom 0,625 mg ili enalaprilom u dozi od 10 mg jednom dnevno, za lečenje tokom godinu dana. Doza je prilagođena vrednostima krvnog pritiska na kontrolama, do 8 mg perindopril tert-butilamina (što odgovara 10 mg perindopril arginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo 34% pacijenata je ostalo na terapiji sa 2 mg perindopril tert-butilamina (što je ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina) i 0,626 mg indapamida (u odnosu na 20% sa 10 mg enalapрила).

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

Bolji efekt na LVMI postignut je sa višim dozama perindopрила/indapamida od perindopрила/indapamida 2,5 mg/0,625 mg i perindopрила/indapamida 5 mg/1,25 mg.

U pogledu krvnog pritiska, procenjena međugrupna razlika 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.

#### *Vezano za perindopril:*

Perindopril je efikasan u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene ili teške. Smanjenje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska je uočeno 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 24 sata, 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 vazodilatatorne osobine i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, koriguje histomorfometričke promene u rezistentnim arterijama i dovodi do redukcije hipertrofije leve komore.

Ako je neophodno, dodavanje tiazidnih diuretika vodi aditivnom sinergizmu.

Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koja nastaje kod primene samog diuretika.

#### *Vezano za indapamid:*

Indapamid primenjen kao monoterapija ima antihipertenzivni efekt koji traje 24 sata. Ovaj efekt se javlja u dozama u kojima su diuretičke osobine minimalne.

Njegovo antihipertenzivno dejstvo je proporcionalno poboljšanju arterijske komplijanse i redukciji ukupne i arteriolarne periferne vaskularne rezistencije.

Indapamid redukuje hipertrofiju leve komore.

Kada je doza tiazidnog diuretika i tiazidima-sličnih diuretika prekomerna, antihipertenzivno dejstvo dostiže plato, dok se nastavlja povećanje neželjenih dejstava. Ako je terapija neefektivna, dozu ne treba povećavati.

Takođe, pokazano je da, kod hipertenzivnih pacijenata, tokom kratkog, srednjeg i dugog perioda indapamid:

- nema dejstvo na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-holesterola i HDL- holesterola

- nema dejstvo na metabolizam ugljenih hidrata, čak i kod hipertenzivnih pacijenata obolelih od dijabetesa.

### **Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)**

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (engl. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 sa dokazanim oštećenjem ciljnog organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom.

S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju se prema tome istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednom i drugom. Ispitivanje je bilo prekinuto pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### **Pedijatrijska populacija**

Nema dostupnih podataka o primeni u dece.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Vezano za perindopril/indapamid

Istovremena primena perindoprila i indapamida ne menja njihove farmakokinetičke osobine u poređenju sa odvojenom primenom.

### Vezano za perindopril

#### Resorpcija i bioraspoloživost

Primenjen oralno perindopril se brzo resorbuje i najviša koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1 sata.

Poluvreme eliminacije iz plazme je 1 sat.

Zato što unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril treba primenjivati oralno kao pojedinačnu dnevnu dozu, ujutru, pre obroka.

#### Distribucija

Volumen distribucije je približno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje za proteine plazme je 20%, pretežno za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

#### Biotransformacija

Perindopril je prolek. Oko 27% ukupne količine primenjenog perindoprila, pretvara se u aktivni metabolit perindoprilat. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su neaktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi ostvaruje se unutar 3 do 4 sata.

### Eliminacija

Perindoprilat se izlučuje putem urina, a poluvreme eliminacije nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže tokom 4 dana.

### Linearnost/nelinearnost

Dokazana je linearna veza između doze perindoprila i njegove izloženosti plazmi.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Eliminacija perindoprilata je smanjeno kod starijih osoba, kao i kod pacijenata sa srčanom ili renalnom insuficijencijom.

#### *Renalna insuficijencija*

Prilagođavanje doze u slučajevima renalne insuficijencije je poželjno i zavisi od stepena oštećenja (klirens kreatinina).

#### *Pacijenti na dijalizi*

Dijalizni klirens perindoprilata iznosi 70 mL/min.

#### *Ciroza jetre:*

Kinetika perindoprilata je modifikovana kod pacijenata sa cirozom: hepatički klirens osnovnog molekula je smanjen za polovinu. Ipak, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

### Vezano za indapamid

#### Resorpcija

Indapamid se brzo i potpuno resorbuje iz digestivnog trakta.

Maksimalna koncentracija u plazmi je postignuta kod ljudi približno jedan sat nakon oralne primene.

#### Distribucija

Vezanje za protein plazme iznosi 79%.

#### Biotransformacija i eliminacija

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

### Posebne populacije

#### *Renalna insuficijencija*

Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom farmakokinetika je nepromenjena.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Kombinacija perindoprila i indapamida ima nešto veću toksičnost u odnosu na pojedinačne komponente. Izgleda da renalne promene nisu značajne kod pacova. Međutim, kombinacija izaziva gastrointestinalnu toksičnost kod pasa i izgleda da toksični efekti na majkama mogu biti pojačani kod pacova (u poredjenju sa perindoprilom).



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

Pretkliničke studije odvojeno sprovedene sa perindoprilom i indapamidom nisu pokazale genotoksični i karcinogeni potencijal.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksičnost ili teratogenost i plodnost nije bila narušena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- Laktoza monohidrat
- Laktoza
- Celuloza mikrokristalna (PH 112)
- Silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni
- Magnezijum-stearat (E470b)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Podaci o eventualnim inkompatibilnostima nisu poznati.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i>posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka</i>**

Unutrašnje pakovanje leka je OPA-Alu-PVC/Alu blister (Al/Al blister) sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BOSNALIJEK DD, BEOGRAD, Cara Nikolaja II 61/B, Beograd - Vračar

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

515-01-00388-19-001

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

11.03.2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2022.