

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Co-Prenessa<sup>®</sup>, 8 mg/2,5 mg, tablete

INN: perindopril/indapamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 6,68 mg perindoprila) i 2,5 mg indapamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 123,66 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, blago bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za delu na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Co-Prenessa, jačine 8 mg/2,5 mg, indikovano je kao supstituciona terapija u lečenju esencijalne hipertenzije kod pacijenata čiji je krvni pritisak kontrolisan istovremenom primenom perindoprila i indapamida, datih u ovim dozama.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Uobičajena doza je jedna tableta leka Co-Prenessa, jačine 8 mg/2,5 mg, na dan, kao pojedinačna doza, poželjno je uzeti lek ujutru pre obroka.

##### Posebne populacije

##### *Stariji pacijenti (videti odeljak 4.4)*

Kod starijih pacijenata koncentracija kreatinina u plazmi mora biti korigovana u skladu sa godinama, telesnom masom i polom. Stariji pacijenti mogu započeti terapiju ukoliko je bubrežna funkcija očuvana i nakon procene odgovora na nivou krvnog pritiska.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4)*

Terapija je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina manja od 30 mL/min, odnosno manja od 60 mL/min).

Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje često određivanje i praćenje vrednosti kalijuma i kreatinina.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2)*

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, terapija je kontraindikovana.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

*Pedijatrijski pacijenti*

Bezbednost i efikasnost primene leka Co-Prenessa kod dece i adolescenata nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Lek Co-Prenessa ne treba primenjivati kod dece i adolescenata.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu primenu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Za perindopril:

- preosetljivost na perindopril ili neki drugi ACE inhibitor,
- angioedem (*Quincke-ov edem*) u anamnezi, povezan sa prethodnom primenom terapije ACE inhibitorom (videti odeljak 4.4),
- nasledni ili idiopatski angioedem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4. i 4.6),
- istovremena primena leka Co-Prenessa sa lekovima koji sadrže aliskiren, 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).

Za indapamid:

- preosetljivost na indapamid ili neke druge sulfonamide,
- teško i umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min, odnosno ispod 60 mL/min),
- hepatička encefalopatija,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- hipokalemija,
- kao opšte pravilo, ne primenjivati ovaj lek u kombinaciji sa lekovima koji nemaju antiaritmijsko dejstvo, a koji izazivaju *torsades de pointes* (videti odeljak 4.5),
- dojenje (videti odeljak 4.6).

Za lek Co-Prenessa, jačine 8 mg/2,5 mg:

- preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- teško i umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min, odnosno ispod 60 mL/min).

Zbog nedovoljnog terapijskog iskustva, lek Co-Prenessa, jačine 8 mg/2,5 mg ne treba koristiti kod:

- pacijenata na dijalizi,
- pacijenata sa nelečenom dekompenzovanom insuficijencijom srca.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### **Posebna upozorenja**

Zajednička za perindopril i indapamid:

*Litijum*

Primena litijuma sa kombinacijom perindoprila i indapamida obično se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Povezano sa perindoprilom:

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

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, povećava rizik od nastanka hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije). Dvostruka blokada sistema RAAS usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se smatra da je terapija dvostrukom blokadom sistema RAAS apsolutno neophodna, ona se može primeniti pod nadzorom lekara specijaliste uz redovno pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

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

Istovremena primena perindopрила i diuretika koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili zamena za so koje sadrže kalijum se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

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

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljene su kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenskim vaskularnim oboljenjima, na terapiji imunosupresivima, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih komplikujućih faktora, posebno ukoliko već postoji oštećenje bubrežne funkcije.

Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se teške infekcije, gde u nekoliko slučajeva nije došlo do odgovora na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril primenjuje kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima se savetuje da prijave svaki znak infekcije (zapaljenje grla, povišenu telesnu temperaturu) (videti odeljke 4.5 i 4.8).

### *Preosetljivost / Angioedem*

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko zabeležen kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući perindopril (videti odeljak 4.8). Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme u toku terapije. U tom slučaju, terapiju perindoprilom treba odmah prekinuti i treba sprovesti odgovarajuće praćenje kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. Kod pacijenata kod kojih su otokom zahvaćeni samo lice i usne, simptomi se obično povlače bez terapije, mada primena antihistaminika može biti od koristi u ublažavanju simptoma.

Angioedem udružen sa edemom larinksa može biti fatalan. Kada su edemom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, što će verovatno dovesti do opstrukcije disajnih puteva, odmah treba primeniti odgovarajuću terapiju, koja može uključivati subkutanu primenu rastvora adrenalina 1: 1000 (0,3 mL - 0,5 mL) i/ili preduzeti druge potrebne mere, kako bi se obezbedila prohodnost disajnih puteva.

Prijavljeno je da primena ACE inhibitora ima veću incidencu pojave angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente ostalih rasa.

Pacijenti sa angioedemom u anamnezi, koji nije povezan sa terapijom ACE inhibitorima, imaju povećan rizik za pojavu angioedema ukoliko su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je retko prijavljivan kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Ovi pacijenti su imali bol u stomaku (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodne pojave angioedema lica i vrednosti C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je dijagnostikovao procedurama koje uključuju CT abdomena, ultrazvuk ili pri operativnom zahvatu, a simptomi su se povukli po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, koji imaju bol u stomaku.

### *Istovremena primena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti pod povećanim rizikom od pojave angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5).

### *Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije*

Bilo je izolovanih izveštaja o pacijentima kod kojih je došlo do pojave produženih, životno ugrožavajućih anafilaktoidnih reakcija dok su tokom terapije ACE inhibitorima bili podvrgnuti terapijskom postupku desenzitizacije otrovom opnokrilaca (pčela, osa). ACE inhibitore treba primenjivati sa oprezom kod alergičnih pacijenata koji su bili podvrgnuti desenzitizaciji i izbegavati kod onih koji su trenutno na imunoterapiji otrovom. Međutim, moguće je sprečiti pojavu ovih reakcija privremenim prekidanjem terapije ACE inhibitorima najmanje 24 sata pre postupka desenzitizacije kod pacijenata kojima je potrebna i terapija ACE inhibitorima i desenzitizacija.

### *Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze*

Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, retko se javljaju životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije prilikom afereze lipoproteina male gustine (LDL) dekstran sulfatom. Ove reakcije se izbegavaju privremenom obustavom ACE inhibitora pre svake afereze.

### *Pacijenti na hemodijalizi*

Anafilaktoidne reakcije su zabeležene kod pacijenata na hemodijalizi membranama visoke propustljivosti (npr. AN 69®) koji su istovremeno bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijaliznih membrana ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

### *Trudnoća*

Primenu ACE inhibitora ne treba započinjati u toku trudnoće. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i ukoliko je moguće, treba započeti sa alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

### *Povezano sa indapamidom:*

#### *Hepatička encefalopatija*

Kada je oštećena funkcije jetre, tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu da dovedu do pojave hepatičke encefalopatije. Ukoliko do ovoga dođe, odmah treba prekinuti sa primenom diuretika.

#### *Fotosenzitivnost*

Slučajevi reakcija fotosenzitivnosti su prijavljeni kod pacijenata koji su primali tiazide i tiazidima-slične diuretike (videti odeljak 4.8). Ukoliko reakcija fotosenzitivnosti nastane u toku terapije, preporučeno je da terapiju treba prekinuti. Ukoliko se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, potrebno je zaštititi izložene delove kože od sunčeve svetlosti ili veštačkog UVA zračenja.

## **Mere opreza pri upotrebi leka**

### *Zajedničke za perindopril i indapamid:*

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U slučajevima teškog i umerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min, odnosno ispod 60 mL/min), terapija je kontraindikovana.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez prethodno postojećih jasnih renalnih lezija i kod kojih analize krvi pokazuju funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju, treba prekinuti sa terapijom i eventualno je ponovo početi ili sa manjom dozom ili samo sa jednom komponentom leka.

Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje podrazumeva učestalo određivanje koncentracije kalijuma i kreatinina, dve nedelje nakon početka terapije, a zatim svaka dva meseca tokom stabilnog terapijskog perioda. Bubrežna insuficijencija zabeležena je uglavnom kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili već postojećim oštećenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije.

Ovaj lek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežne arterije ili stenozе arterije jedinog funkcionalnog bubrega.

### *Hipotenzija i deplecija vode i elektrolita*

Postoji rizik od pojave iznenadne hipotenzije kod pacijenata sa već postojećom deplecijom natrijuma (posebno kod osoba sa stenozom bubrežne arterije). Stoga je potrebno sprovesti sistematsko ispitivanje kliničkih znakova koji ukazuju na depleciju vode i elektrolita, koji se mogu javiti usled interkurentne epizode dijareje ili povraćanja. Kod ovih pacijenata treba redovno pratiti koncentracije elektrolita u plazmi. Ukoliko je prisutna izražena hipotenzija, primenjuje se intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za nastavak terapije. Nakon uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, može se ponovo započeti terapija uz smanjenu dozu leka ili samo sa jednom komponentom leka.

### *Koncentracija kalijuma*

Kombinacija perindoprila i indapamida ne sprečava pojavu hipokalemije, posebno kod pacijenata obolelih od dijabetesa ili kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kao i kod drugih antihipertenzivnih lekova koji sadrže diuretik, treba redovno pratiti koncentraciju kalijuma u serumu.

### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

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

### *Povezano sa perindoprilom:*

#### *Kašalj*

Kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore zabeležena je pojava suvog, upornog kašlja koji se povlači nakon prekida terapije. Treba razmotriti jatrogenu etiologiju u slučaju pojave ovog simptoma. Ukoliko terapija ACE inhibitorom i dalje ima prednost, može se razmotriti nastavak terapije.

#### *Pedijatrijska populacija*

Efikasnost i podnošljivost perindoprila kod dece i adolescenata, primenjenog pojedinačno ili u kombinaciji, nije utvrđena.

#### *Rizik od nastanka arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučajevima srčane insuficijencije, delecije vode i elektrolita, itd.)*

Zapažena je izražena stimulacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, posebno pri izraženoj depleciji vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrijuma ili produžena terapija diureticima), kod pacijenata čiji je krvni pritisak u početku bio nizak, u slučajevima stenozne renalne arterije, kongestivne srčane insuficijencije ili ciroze sa edemom i ascitesom.

Blokiranje ovog sistema ACE inhibitorom može stoga da dovede, posebno pri davanju prve doze i tokom prve dve nedelje terapije, do iznenadnog pada vrednosti krvnog pritiska i/ili povećanja koncentracije kreatinina u plazmi, što ukazuje da je došlo do funkcionalne bubrežne insuficijencije.

Povremeno, mada retko, ova pojava može biti akutna i sa varijabilnim vremenom nastanka.

U tim slučajevima terapiju treba započeti manjim dozama pa ih postepeno povećavati.

#### *Stariji pacijenti*

Pre započinjanja terapije potrebno je proveriti renalnu funkciju i odrediti koncentraciju kalijuma. Početnu dozu leka treba zatim prilagođavati prema postignutom rezultatu sniženja krvnog pritiska, posebno u slučajevima kada dolazi do delecije vode i elektrolita, kako bi se sprečio iznenadni nastanak hipotenzije.

#### *Ateroskleroza*

Rizik od pojave hipotenzije postoji kod svih pacijenata, ali posebno treba voditi računa kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebralnom cirkulatornom insuficijencijom, kod kojih terapiju treba započeti sa manjom dozom leka.

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Terapija za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Međutim, ACE inhibitori mogu biti od koristi kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju na korektivnu hiruršku intervenciju ili kod pacijenata kod kojih takav zahvat nije moguć.

Terapija lekom Co-Prenessa, jačine 8 mg/2,5 mg, nije odgovarajuća kod pacijenata sa potvrđenom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije, jer terapiju treba započeti u bolničkim uslovima sa manjim početnim dozama.

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

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen) terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom sa smanjenom početnom dozom. Ne treba prekidati terapiju beta-blokatorima kod hipertenzivnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom, već ACE inhibitor treba dodati terapiji beta-blokatorom.

#### *Pacijenti sa dijabetesom*

Kod pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetes melitusom (stanja sa spontanom tendencijom za povećanjem koncentracije kalijuma) terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom sa smanjenom početnom dozom. Terapiju beta-blokatorima kod hipersenzitivnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom ne treba prekidati, već ACE inhibitor treba dodati terapiji beta-blokatorom.

Vrednosti glikemije treba pažljivo pratiti kod pacijenata sa dijabetesom, koji su prethodno bili na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, pogotovo tokom prvog meseca primene ACE inhibitora (videti odeljak 4.5).

#### *Etničke razlike*

Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril je očigledno manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase u odnosu na pripadnike ostalih rasa, verovatno zbog veće prevalencije stanja niskih vrednosti renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

#### *Hirurške intervencije / anestezija*

ACE inhibitori mogu dovesti do hipotenzije kada se primenjuje anestezija, posebno kada se kao anestetik koristi lek sa hipotenzivnim potencijalom.

Stoga se preporučuje prekid terapije dugodelujućim ACE inhibitorima, kao što je perindopril, jedan dan pre hirurške intervencije, ako je to moguće.

#### *Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija*

ACE inhibitore treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa opstrukcijom izlaznog trakta leve komore.

#### *Insuficijencija jetre*

Retko, primena ACE inhibitora je povezana sa sindromom koji počinje saolestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičku nekrozu i (ponekad) smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma je nepoznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do nastanka žutice ili do izraženog povećanja vrednosti hepatičkih enzima u toku terapije ACE inhibitorima, treba obustaviti primenu ACE inhibitora, i te pacijente treba adekvatno medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

#### *Hiperkalemija*

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, uočeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika koji dovode do razvoja hiperkalemije prisutni su kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, pogoršanjem bubrežne funkcije, stariji od 70 godina, dijabetes melitusom, interkurentnim događajima, posebno dehidratacijom, akutnom srčanom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom i pacijenti koji istovremeno uzimaju diuretike koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplemente kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum; ili oni pacijenti koji uzimaju neke druge lekove koji se povezuju sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, drugi ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, acetilsalicilna kiselina u dozi od  $\geq 3$  g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAID, imunosupresivni lekovi kao što je ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim). Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za so koje sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalijemija može prouzrokovati teške, ponekad fatalne aritmije. Ukoliko se istovremena primena gore navedenih lekova smatra neophodnom, savetuje se oprez i redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

## Povezano sa indapamidom:

### *Balans vode i elektrolita*

#### *Koncentracija natrijuma*

Koncentraciju natrijuma treba proveriti pre početka terapije, a zatim u redovnim intervalima. U početku smanjenje koncentracije natrijuma može da bude asimptomatsko i stoga je neophodna redovna provera. Kontrolisanje i praćenje koncentracije natrijuma treba da bude češće kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa cirozom (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Hiponatremija sa hipovolemijom može dovesti do dehidracije i ortostatske hipotenzije. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovog efekta su neznatni.

#### *Koncentracija kalijuma*

Deplecija kalijuma sa hipokalemijom predstavlja veliki rizik pri primeni tiazidnih diuretika i tiazidima-sličnih diuretika. Rizik od nastanka smanjene koncentracije kalijuma (< 3,4 mmol/L) treba sprečiti u nekim visoko rizičnim populacijama kao što su starije i/ili pothranjene osobe, bez obzira na to da li uzimaju više lekova ili ne, kod pacijenata sa cirozom praćenom edemom i ascitesom, kao i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U takvim slučajevima hipokalemija povećava kardiotoksičnost srčanih glikozida i rizik od pojave poremećaja srčanog ritma. Pacijenti kod kojih je prisutan produžen QT interval takođe podležu riziku, bez obzira na to da li je uzrok kongenitalni ili jatrogeni. Hipokalemija, kao i bradikardija, deluju kao faktori koji pospešuju nastanak teških poremećaja ritma, posebno pojavu *torsades de pointes*, što može imati fatalan ishod.

U svim slučajevima neophodna je učestala provera koncentracije kalijuma.

Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi treba obaviti u prvoj nedelji terapije.

Ukoliko su zabeležene male koncentracije kalijuma, potrebno ih je korigovati.

#### *Koncentracija kalcijuma*

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i time dovesti do blagog i prolaznog povećanja koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može ukazivati na nedijagnostikovani hiperparatireoidizam. U ovim slučajevima terapiju treba prekinuti pre ispitivanja paratireoidne funkcije.

#### *Glukoza u krvi*

Merenje koncentracije glukoze u krvi je važno kod pacijenata sa dijabetesom, posebno kada je koncentracija kalijuma mala.

#### *Mokraćna kiselina*

Sklonost ka napadima gihta je povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom.

#### *Bubrežna funkcija i diuretici*

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici u potpunosti su efektivni jedino kada je funkcija bubrega očuvana ili samo blago oštećena (koncentracija kreatinina manja od približno 25 mg/L, tj. 220 mikromola/L za odrasle).

Kod starijih pacijenata, koncentraciju kreatinina u plazmi treba podesiti uzevši u obzir starost, telesnu masu i pol pacijenta, koristeći *Cockfort* formulu:

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

pri čemu je:

$Cl_{cr}$  - klirens kreatinina,

-starost je izražena u godinama,

-telesna masa u kg,

-koncentracija kreatinina u plazmi u mikromol/L.

Ova formula je prikladna za starije muškarce i treba je prilagoditi za žene tako što se rezultat množi sa 0,85.

Hipovolemija, koja je rezultat gubitka vode i natrijuma usled primene diuretika na početku terapije, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To dovodi do povećanja koncentracije uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjene posledice kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom, ali može da pogorša već postojeće oštećenje funkcije bubrega.

#### *Sportisti*

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

#### *Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla*

Sulfonamid ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratsku reakciju koja može rezultovati prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je obustava primene leka što je pre moguće. Hitno medicinsko ili hirurško lečenje se može razmotriti ukoliko intraokularni pritisak ostane nekontrolisan. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla uključuju alergije na sulfonamide i peniclin u anamnezi.

### **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 su prijavljeni tokom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima. Primena kombinacije perindopрила sa indapamidom uz litijum se ne preporučuje, ali ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije litijuma (videti odeljak 4.4).

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

##### *Baklofen*

Potencira antihipertenzivno dejstvo. Potrebno je kontrolisati krvni pritisak, ukoliko je neophodno, prilagođavati dozu antihipertenziva.

##### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi $\geq 3\text{g/dan}$ )*

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do pogoršanja renalne funkcije, uključujući moguću akutnu renalnu insuficijenciju, kao i povećanje koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije. Ovu kombinaciju primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati, a treba razmotriti i praćenje bubrežne funkcije nakon započinjanja istovremene terapije, i periodično nakon toga.

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

##### *Imipraminu-slični antidepresivi (triciklični), neuroleptici*

Povećanje antihipertenzivnog dejstva i povećanje rizika od pojave ortostatske hipotenzije (aditivni dejstvo).

#### Povezano sa perindoprilom:

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, udružena sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjenje bubrežne funkcije (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 uzrokuju hiperkalemiju***

Neki lekovi ili terapijske grupe lekova mogu povećati učestalost pojave hiperkalemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, NSAID, heparini, imunosupresivni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od nastanka hiperkalemije.

### **Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)**

#### *Aliskiren*

Kod dijabetičara ili pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, povećan je rizik od pojave hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

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

#### *Aliskiren*

Kod pacijenata koji nisu oboleli od dijabetesa i sa očuvanom funkcijom bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, se povećava (videti odeljak 4.4).

#### *Istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina*

U literaturi je zabeleženo da kod pacijenata sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa oštećenjem ciljnog organa, istovremena terapija sa ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina povezana je sa povećanom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. kombinovanom primenom ACE inhibitora i antagoniste receptora angiotenzina II) treba da se ograniči na pojedinačne slučajeve kod kojih su bubrežna funkcija, koncentracija kalijuma i krvni pritisak pod pažljivim nadzorom (videti odeljak 4.4).

#### *Estramustin*

Rizik od pogoršanja neželjenih reakcija, kao što je angioneurotski edem (angioedem).

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

Hiperkalemija (potencijalno letalna), naročito kada je povezana sa oštećenjem funkcije bubrega (aditivna hiperkalemijska dejstva). Kombinacija perindoprila sa gore navedenim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ukoliko je istovremena primena i pored toga indikovana, potrebno ih je primenjivati uz oprez i sa čestim određivanjem koncentracije kalijuma u serumu. Za primenu spironolaktone kod srčane insuficijencije, videti odeljak "Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju".

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

#### *Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici)*

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulin, oralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog dejstva na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od pojave hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće javlja tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Diuretici koji ne štede kalijum*

Pacijenti na terapiji diureticima, a posebno oni sa deplecijom tečnosti i/ili elektrolita u organizmu, mogu doživeti prekomerno smanjenje krvnog pritiska nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva se može smanjiti obustavom primene diuretika, povećanim unosom tečnosti ili elektrolita, pre početka terapije sa niskim i rastućim dozama perindoprila.

*U slučaju arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija diureticima uzrokovala depleciju elektrolita/tečnosti, mora se ili obustaviti primena diuretika pre početka terapije ACE inhibitorom, pri čemu se diuretici koji ne štede kalijum mogu ponovo uvesti u terapiju, ili započeti terapiju malom dozom ACE inhibitora i postepeno je povećavati.*

U slučaju primene diuretika kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca, primenu ACE inhibitora treba započeti sa veoma malom dozom, po mogućstvu nakon smanjenja doze povezanog diuretika koji ne šteti kalijum.

U svim slučajevima, bubrežna funkcija (koncentracija kreatinina) mora se pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.

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

Eplerenon ili spironolakton u dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i sa malim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (prema NYHA klasifikaciji) sa ejakcionom frakcijom <40%, pacijenti koji su prethodno bili na terapiji ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, pod rizikom su od pojave hiperkalemije, potencijalno letalne, naročito u slučaju nepridržavanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije.

Pre početka primene ove kombinacije, potrebno je potvrditi odsustvo hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega.

Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatininemije jednom nedeljno tokom prvog meseca terapije a potom jednom mesečno.

#### *Racekadotril*

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) uzrokuju angioedem. Ovaj rizik može biti povećan prilikom istovremene primene sa racekadotrilom (lek koji se koristi u terapiji akutne dijareje).

#### *mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pacijenti koji istovremeno uzimaju perindopril sa mTOR inhibitorom mogu biti pod povećanim rizikom od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

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

#### *Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori*

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

#### *Alopurinol, citostatici ili imunosupresivni lekovi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid*

Istovremena primena sa ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od leukopenije (videti odeljak 4.4).

#### *Anestetici*

ACE inhibitori mogu da povećaju hipotenzivno dejstvo pojedinih anestetika (videti odeljak 4.4).

#### *Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)*

Povećan je rizik od pojave angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) usled primene gliptina, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitor.

#### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

#### *Zlato*

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko zabeležene kod pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorom, uključujući perindopril.

#### Povezano sa indapamidom:

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

#### *Lekovi koji izazivaju torsades de pointes*

Zbog rizika od pojave hipokalemije, indapamid treba primenjivati uz oprez u kombinaciji sa lekovima koji izazivaju torsades de pointes, kao što su antiaritmici grupe IA (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid);

antiaritmici grupe III (amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol); neki antipsihotici (hlorpomazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), ostali antipsihotici (pimozid); druge supstance kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, *i.v.* eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, *i.v.* vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija malih koncentracija kalijuma i korekcija ako je neophodno: praćenje QT intervala.

#### *Lekovi koji smanjuju koncentraciju kalijuma*

Amfotericin B (intravenska primena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primena), tetrakosaktid, stimulantni laksativi: povećavaju rizik od pojave hipokalemije (aditivno dejstvo). Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma i korigovati je ako je neophodno; naročito je potrebno obratiti pažnju kod pacijenata koji uzimaju kardioprotektivne glikozide. Treba primenjivati nestimulantne laksative.

#### *Kardiotonični glikozidi*

Hipokalemija potencira toksično dejstvo kardioprotektivnih glikozida. Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma i EKG i, ukoliko je potrebno, ponovo razmotriti terapiju.

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

*Diuretici koji štede kalijum (amilorid, spironolakton, triamteren):* Dok su racionalne kombinacije kod nekih pacijenata korisne, hipokalemija ili hiperkalemija (naročito kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili dijabetesom) se mogu ipak javiti. Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma u plazmi i EKG, i ukoliko je neophodno, revidirati terapiju.

*Metformin:* Pojava laktatne acidoze usled primene metformina, izazvana mogućom funkcionalnom renalnom insuficijencijom, povezanom sa primenom diuretika, posebno diuretika Henleove petlje. Ne primenjivati metformin ukoliko koncentracija kreatinina u plazmi prelazi vrednost od 15 mg/L (135 mikromola/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromola/L) kod žena.

*Jodna kontrastna sredstva:* U slučaju dehidracije zbog primene diuretika, postoji povećan rizik od nastanka akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se primenjuju velike doze jodnih kontrastnih sredstava. Potrebno je sprovesti rehidraciju pre primene jodnih kontrastnih sredstava.

*Kalcijum (soli):* Postoji rizik od povećanja koncentracije kalcijuma usled smanjene eliminacije kalcijuma urinom.

*Ciklosporin, takrolimus:* Postoji rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promene u koncentraciji ciklosporina u cirkulaciji, čak i kada nema deplecije soli i vode.

*Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska primena):* Smanjeno je antihipertenzivno dejstvo (usled zadržavanja soli i vode zbog primene kortikosteroida).

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

Na osnovu dejstva pojedinačnih komponenti ovog leka na trudnoću i dojenje, primena se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće, dok je primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće kontraindikovana. Primena je kontraindikovana i tokom dojenja. Odluka o tome da li će biti prekinuto dojenje ili primena leka, zavisi od važnosti primene leka za majku.

### **Trudnoća**

#### *Povezano sa perindoprilom*

<p><b>Primena ACE inhibitora ne preporučuje se 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).</b></p>
---

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak, ali i malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i ukoliko je moguće, treba započeti sa alternativnom terapijom.

Poznato je da primena ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjena renalna funkcija, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje bubrežne funkcije i lobanje fetusa.

Odojčad, čije su majke koristile ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4.)

#### Povezano sa indapamidom:

Nema podataka ili su podaci o primeni indapamida kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Produžena izloženost tiazidima u toku trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme kod majke, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i usporavanje rasta. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

### **Dojenje**

Lek Co-Prenessa je kontraindikovano tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

#### Povezano sa perindoprilom:

S obzirom da nema raspoloživih podataka vezano za primenu perindoprila tokom dojenja, primena 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.

#### Povezano sa indapamidom:

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko. Moguća je pojava preosetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalemija. Ne može se isključiti rizik po novorođenčad/odojčad. Indapamid je srodan tiazidnim diureticima, koji su povezani sa smanjenjem ili čak prestankom laktacije kada se primenjuju tokom dojenja.

Indapamid je kontraindikovano tokom dojenja.

### **Plodnost**

#### Zajedničko za perindopril i indapamid

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala uticaj na plodnost kod ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Dejstvo na plodnost kod ljudi se ne očekuje.

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

#### Povezano sa perindoprilom, indapamidom i kombinacijom ovih lekova

Nijedna od ove dve aktivne supstance, bilo da se primenjuje samostalno ili u kombinaciji, nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata može doći do individualnih reakcija usled pojave niskog krvnog pritiska, posebno na početku terapije ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekom.

Kao rezultat toga, može biti smanjena sposobnost pacijenta da upravlja vozilom ili rukuje mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

### a. Sažetak bezbednosnog profila

Primena perindopрила inhibira renin-angiotenzin-aldosteron osovinu i ima tendenciju smanjenja gubitka kalijuma uzrokovanog primenom indapamida. Kod 6% pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom od 8 mg perindopрила i 2,5 mg indapamida, zabeležena je hipokalemija (koncentracija kalijuma < 3, 4 mmol/L).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su:

- za perindopril: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, poremećaj vida, vertigo, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispnea, bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi u mišićima i astenija.
- za indapamid: hipersenzitivnost i makulopapularni osip.

### b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinške primene, i razvrstana su prema učestalosti u sledeće grupe:

- 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),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>MedDRA klasifikacija sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	
		<b>Perindopril</b>	<b>Indapamid</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	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>	Hipersenzitivnost (reakcije, uglavnom dermatološke, kod pacijenata sa predispozicijom za alergijske i asmatične reakcije)	-	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*	-
	Hiponatremija (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Nepoznato
	Hiperkalcemija	-	Veoma retko
	Deplecija kalijuma sa hipokalemijom, naročito težak oblik kod nekih populacija sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato

<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>	Promene raspoloženja	Povremeno	-
	Poremećaj spavanja	Povremeno	-
	Konfuzija	Veoma retko	-
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	Vrtoglavica	Često	-
	Glavobolja	Često	Retko
	Parestezija	Često	Retko
	Disgeuzija	Često	-
	Somnolencija	Povremeno*	-
	Sinkopa	Povremeno*	Nepoznato
	Moždani udar, verovatno usled prekomerne hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Mogućnost nastanka hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (videti odeljke 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato
<b><i>Poremećaji oka</i></b>	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Miopija (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato
	Zamućen vid	-	Nepoznato
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>	Vertigo	Često	Retko
	Tinitus	Često	-
<b><i>Kardiološki poremećaji</i></b>	Palpitacije	Povremeno*	-
	Tahikardija	Povremeno*	-
	Angina pectoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retko	Veoma retko
	Infarkt miokarda, verovatno zbog prekomerne hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	<i>Torsades de pointes</i> (potencijalno fatalne) (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
<b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>	Hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4)	Često	Veoma retko
	Vaskulitis	Povremeno*	-
<b><i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i></b>	Kašalj (videti odeljak 4.4)	Često	-
	Dispnea	Često	-
	Bronhospazam	Povremeno	-
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko	-
<b><i>Gastrointestinalni</i></b>	Bol u abdomenu	Često	-

<b>poremećaji</b>	Konstipacija	Često	Retko
	Dijareja	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Retko
	Povraćanje	Često	Povremeno
	Suvoća usta	Povremeno	Retko
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Hepatitis (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Nepoznato
	Abnormalna funkcija jetre	-	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	-
	Reakcija fotosenzitivnosti	Povremeno*	Nepoznato
	Pemfigoid	Povremeno*	-
	Pogoršanje psorijaze	Retko*	-
	<i>Erythema multiforme</i>	Veoma retko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Veoma retko
	<i>Stevens Johnson-ov sindrom</i>	-	Veoma retko
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Grčevi u mišićima	Često	-
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminovanog eritemskog lupusa	-	Nepoznato
	Artralgija	Povremeno*	-
	Mialgija	Povremeno*	-
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Bubrežna insuficijencija	Povremeno	-
	Akutna bubrežna insuficijencija	Veoma retko	Veoma retko
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	Povremeno	-
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Astenija	Često	-
	Bol u grudima	Povremeno*	-
	Malaksalost	Povremeno*	-
	Periferni edemi	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	Nepoznato
	Smanjena koncentracija hemoglobina i smanjena vrednost hematokrita (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Povećana koncentracija glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Produžen QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Padovi	Povremeno*	-

\* Učestalost dobijena iz kliničkih ispitivanja za neželjene događaje, zabeležene iz spontanijh prijava.

#### 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

Najverovatnija neželjena reakcija koje se može javiti prilikom predoziranja jeste hipotenzija, ponekad praćena mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može progredirati do anurije (zbog hipovolemije). Može doći do poremećaja vode i elektrolita (mala koncentracija natrijuma, mala koncentracija kalijuma).

##### Terapija

Prva mera koju treba preduzeti jeste brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavezom i/ili primenom aktivnog uglja, a zatim ponovno uspostavljanje ravnoteže tečnosti i elektrolita u specijalizovanom centru, dok se ne vrata na normalu.

Ukoliko dođe do izražene hipotenzije, pacijenta postaviti u ležeći položaj sa glavom naniže. Ukoliko je neophodno, može se dati *i.v.* infuzija fiziološkog rastvora ili se može primeniti neki drugi metod koji dovodi do povećanja volumena.

Perindoprilat, aktivan oblik perindopрила, može se ukloniti dijalizom (videti odeljak 5.2).



## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, inhibitori ACE i diuretici

**ATC šifra:** C09BA04

Lek Co-Prenessa je kombinacija perindopril terc-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i indapamida, hlorosulfamoidnog diuretika. Njegove farmakološke osobine potiču od svake komponente uzete ponaosob, sa dodatkom onih koje su nastale aditivnim sinergističkim dejstvom dve komponente u kombinaciji.

#### Mehanizam dejstva

##### Za perindopril

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktornu supstancu. Osim toga, enzim stimuliše sekreciju aldosterona preko kore nadbubrega i stimuliše razgradnju bradikina, vazodilatatorne supstance, prevodeći je u neaktivne heptapeptide.

Ovo dovodi do:

- smanjenja sekrecije aldosterona,
- povećanja aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron više ne podstiče negativnu povratnu spregu,
- smanjenja vrednosti ukupnog perifernog otpora sa posebno izraženim dejstvom na vaskularno korito u mišićima i bubrezima, bez prateće retencije soli i vode ili refleksne tahikardije prilikom hronične terapije.

Antihipertenzivno dejstvo perindoprila se takođe javlja kod pacijenata sa malom ili normalnom koncentracijom renina. Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti su neaktivni.

Perindopril smanjuje srčani rad:

- preko vazodilatatornog dejstva na vene, verovatno izazvano promenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje prethodnog opterećenja srca (*engl. pre-load*),
- smanjujući ukupni periferni otpor: smanjenje naknadnog opterećenja srca (*engl. after-load*).

Studije sprovedene na pacijentima sa srčanom insuficijencijom pokazale su:

- smanjenje pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećan regionalni protok krvi u mišiću.

Rezultati testa opterećenja takođe pokazuju poboljšanje.

##### Za indapamid

Indapamid je sulfonamidni derivat sa indolskim prstenom, farmakološki srodan tiazidnoj grupi diuretika.

Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. To povećava urinarnu ekskreciju natrijuma i hlorida i, u manjoj meri, kalijuma i magnezijuma, stoga povećava ukupnu ekskreciju urina i ima antihipertenzivno dejstvo.

#### Farmakodinamska dejstva

##### Vezana za kombinaciju perindoprila i indapamida:

Kad hipertenzivnih pacijenata, bez obzira na godine starosti, lek Co-Prenessa ispoljava dozno-zavisno antihipertenzivno dejstvo na dijastolni i sistolni arterijski krvni pritisak u ležećem i uspravnom položaju. U PICXEL, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji, ehokardiografijom je procenjavano dejstvo kombinacije perindopril/indapamid na hipertrofiju leve komore (*engl. Left Ventricular Hypertrophy, LVH*), u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U PICXEL studiji, hipertenzivni pacijenti sa LVH [definisana kao indeks mase leve komore (engl. *left ventricular mass index*, LVMI) >120 g/m<sup>2</sup> kod muškaraca i >100 g/m<sup>2</sup> kod žena] bili su randomizovani na ili grupu koja je dobijala perindopril terc-butilamin 2 mg/indapamid 0,625 mg ili na grupu koja je dobijala 10 mg enalapрила jednom dnevno, tokom godinu dana terapije. Doza je prilagođavana na osnovu vrednosti krvnog pritiska na kontrolama, do 8 mg perindopril terc-butilamina/2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo 34% ispitanika je dobijalo perindopril terc-butilamin 2 mg/indapamid 0,625 mg (u odnosu na 20% pacijenata koji su dobijali enalapril 10 mg).

Na kraju terapije, kod svih randomizovanih populacija pacijenata, LVMI se značajno više smanjio kod pacijenata koji su dobijali perindopril/indapamid (-10,1 g/m<sup>2</sup>) u odnosu na pacijente koji su dobijali enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>). Razlika između grupa u promeni LVMI je bila -8,3 [95% CI (-11,5; -5,0), p<0,0001].

Bolji efekat na LVMI je postignut sa sledećim dozama kombinacije: perindopril 8 mg/indapamid 2,5 mg. Što se tiče krvnog pritiska, procenjene srednje razlike između grupa u randomizovanoj populaciji su bile -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 koja je dobijala kombinaciju perindopril/indapamid.

#### Vezana za perindopril:

Perindopril deluje u svim stepenima hipertenzije: blaga, umerena ili teška. Smanjenje sistolnog i dijastolnog pritiska je zabeleženo i u ležećem i u uspravnom položaju. Antihipertenzivno dejstvo dostiže maksimum između 4 i 6 sati nakon davanja pojedinačne doze i održava se tokom 24 sata. Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertujućeg enzima u toku 24 sata, približno 80%.

Kod pacijenata sa terapijskim odgovorom na lek, normalizacija vrednosti krvnog pritiska se postiže nakon mesec dana i održava se bez tahifilaksije. Prilikom obustave terapije nema povratnog dejstva na hipertenziju (*rebound* efekat).

Perindopril ima vazodilatatorne karakteristike, obnavlja elastičnost glavnih arterijskih grana, koriguje histomorfometrijske promene u rezistentnim arterijama i dovodi do redukcije hipertrofije leve komore.

Ukoliko je neophodno, dodavanje tiazidnog diuretika deluje aditivno sinergistički.

Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koji je prisutan kada se diuretici koriste samostalno.

#### Vezana za indapamid:

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

Njegovo antihipertenzivno dejstvo proporcionalno je poboljšanju arterijske komplijanse i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora. Indapamid smanjuje hipertrofiju leve komore.

Kada se prekorači doza tiazidnih diuretika i tiazidima-sličnih diuretika, antihipertenzivno dejstvo dostiže svoj plato, dok neželjena dejstva nastavljaju da se uvećavaju. Ukoliko terapija nije efektivna, dozu ne treba povećavati.

Štaviše, pokazano je da indapamid prilikom kratkog, srednjeg i dugog perioda primene kod hipertenzivnih pacijenata:

- nema dejstvo na metabolizam lipida: trigliceridi, LDL-holesterol i HDL-holesterol,
- nema dejstvo na metabolizam ugljenih hidrata, čak ni kod hipertenzivnih pacijenata obolelih od dijabetesa.

#### Podaci iz kliničkih ispitivanja o dvostrukoj blokadi sistema renin-angiotenzin-aldosteron (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*) su ispitivala primenu kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II.

ONTARGET je studija sprovedena na pacijentima sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa dijabetes melitusom tipa 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem ciljnog organa.

VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ove studije nisu pokazale značajne korisne efekte na renalni i/ili kardiovaskularni ishod i mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zbog toga, ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je studija koja je bila dizajnirana tako da se ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili sa obe. Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika za nastanak neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brožčano mnogo češći u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su mnogo češće zabeležene u grupi koja je dobijala aliskiren nego grupi koja je dobijala placebo.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o primeni leka Co-Prenessa kod dece.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Vezano za primenu kombinacije perindoprila i indapamida:

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

### Vezano za perindopril:

#### Resorpcija i bioraspoloživost

Posle oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1 sat.

Poluvreme eliminacije perindoprila iz plazme je 1 sat.

Pošto unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril terc-butilamin treba primenjivati oralno u pojedinačnoj dnevnoj dozi, ujutru, pre obroka.

#### Distribucija

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

#### Biotransformacija

Perindopril je prolek. 27% primenjene doze perindoprila dospeva u cirkulaciju u obliku aktivnog metabolita, perindoprilata. Pored aktivnog perindoprilata postoji još pet neaktivnih metabolita perindoprila. Maksimalne koncentracije perindoprilata u plazmi se postižu u roku od 3-4 sata.

#### Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše putem urina, a terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi oko 17 sati, što rezultira postizanjem stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Posebne populacije

##### *Stariji pacijenti:*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega:*

Poželjno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, u zavisnosti od stepena oštećenja (klirens kreatinina).

#### Pacijenti na dijalizi:

Klirens perindoprilata kod pacijenata na dijalizi je 70 mL/min.

#### Ciroza jetre:

Kinetika perindopрила je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatski klirens osnovnog molekula je smanjen za polovinu. Ipak, količina nastalog 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 kod ljudi se postiže za približno 1 sat nakon oralne primene leka.

##### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je 79%.

##### Biotransformacija i eliminacija

Poluvreme eliminacije je između 14 i 24 sata (u proseku 18 sati). Ponovljena primena ne dovodi do kumulacije leka. Lek se izlučuje uglavnom urinom (70% doze) i fecesom (22%) u obliku neaktivnih metabolita.

##### Posebne populacije

##### Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika nije promenjena kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom.

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

Kombinacija perindopril/indapamid ima neznatno povećanu toksičnost u odnosu na njegove pojedinačne komponente. Izgleda da renalne manifestacije nisu značajne kod pacova. Međutim, ova kombinacija dovodi do gastrointestinalne toksičnosti kod pasa i do toksičnih efekata na majku kod pacova, bez teratogenog dejstva.

Međutim, ova neželjena dejstva su zabeležena pri doza koje su na granici bezbedne primene, u poređenju sa dozama koje se primenjuju u terapiji.

##### Perindopril

U ispitivanjima hronične toksičnosti oralno primenjenog leka (pacovi i majmuni), ciljni organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.

Nije primećena mutagenost u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazala znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa lekova, izazivaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodeći do smrti fetusa i kongenitalnih efekata kod glodara i kunića: zabeležene su lezije na bubrezima i povećan peri- i postnatalni mortalitet. Plodnost je ostala očuvana i kod mužjaka i kod ženki pacova.

U dugotrajnim ispitivanjima na pacovima i miševima nije zabeležena karcinogenost.

##### Indapamid

Oralna primena najvećih doza kod različitih životinjskih vrsta (doze od 40 do 8000 puta veće od terapijskih) pokazala je egzacerbaciju diuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja, tokom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida, primenjenog intravenski ili intraperitonealno, bili su povezani sa farmakološkim delovanjem indapamida, npr. bradipneja i periferna vazodilatacija.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnost ili teratogenost i plodnost je bila očuvana.

U ispitivanjima, indapamid nije pokazao mutagena i karcinogena svojstva.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Celuloza, mikrokristalna;  
Laktoza, monohidrat;  
Natrijum-hidrogenkarbonat;  
Silicijum-dioksid, koloidni, hidratisan;  
Magnezijum-stearat;  
Kalcijum-hlorid, heksahidrat;  
Krospovidon.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

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

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvom 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**

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD  
Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-01846-17-001

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

Datum prve dozvole: 15.08.2012.  
Datum poslednje obnove dozvole: 14.05.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2018.