

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Perigard<sup>®</sup> Plus, 4 mg/1,25 mg, tablete

INN: perindopril/indapamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina, što odgovara 3,338 mg perindoprila i 1,25 mg indapamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 58,47 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Duguljaste tablete bele boje, sa utisnutom oznakom „PI” na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih pacijenata kod kojih krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan primenom samo perindoprila.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Uobičajena doza je jedna tableta leka Perigard Plus dnevno, primenjeno kao pojedinačna doza. Lek primeniti pre obroka, najbolje ujutru.

Kada god je moguće, preporučuje se titriranje doze primenom pojedinačnih komponenata zasebno. Kada je klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelazak sa monoterapije na lek Perigard Plus.

Posebne populacije pacijenata

*Starije osobe (videti odeljak 4.4)*

Pre početka terapije potrebno je razmotriti odgovor krvnog pritiska i funkciju bubrega.

*Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.4)*

Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina ispod 30 mL/min), primena leka je kontraindikovana.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina 30–60 mL/min), preporučuje se započinjanje terapije pomoću lekova koji u svom sastavu sadrže pojedinačne komponente.

Kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina veći ili jednak 60 mL/min ne zahteva se prilagođavanje doze. Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje čestu kontrolu kreatinina i kalijuma.

*Oštećenja funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2))*

Kod teškog oštećenja funkcije jetre, primena leka je kontraindikovana.

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

*Pedijatrijska populacija:*

Bezbednost i efikasnost kombinacije perindopril/indapamid u pedijatrijskoj populaciji nisu utvrđene. Stoga, lek Perigard Plus ne primenjivati kod dece i adolescenata.

Način primene

Oralna primena.

Lek primeniti pre obroka (videti odeljak 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

*Za perindopril:*

- Preosetljivost na perindopril ili neki drugi ACE inhibitor;
- Angioedema (*Quincke-ov* edem) u anamnezi, udružen sa prethodnom primenom ACE inhibitora (videti odeljak 4.4);
- Hereditarni/idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)
- Istovremena primena leka Perigard Plus sa lekovima koji sadrže aliskiren – kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5 i 5.1);
- Istovremena primena sa sakubitril/valsartanom. Primena perindoprila se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.4. i 4.5).
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- Značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

*Za indapamid:*

- Preosetljivost na indapamid ili bilo koji drugi sulfonamid;
- Teško oštećenje funkcije bubergera (vrednost klirensa kreatinina ispod 30 mL/min);
- Hepatična encefalopatija;
- Teško oštećenje funkcije jetre;
- Hipokalemija;

*Za Perigard Plus:*

- Preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;

Usled nedovoljnog terapijskog iskustva, lek Perigard Plus ne treba koristiti kod:

- Pacijenata na dijalizi;
- Pacijenata sa nelečenom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom.

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

#### **Posebna upozorenja**

Zajednička za perindopril i inadaptamid

*Litijum*

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

Povezano sa perindoprilom

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

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja renalne funkcije (uključujući i 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).

Ukoliko se dvostruka blokada smatra apsolutno neophodnom, ovo treba da se sprovede 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 perindopрила 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.

Neki od ovih pacijenata razviju ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril koristi kod takvih pacijenata, preporučuje se 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*

Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji dodatno doprinosi ovome. Gubitak funkcije bubrega se može javiti i samo sa manjim promenama u serumskom kreatininu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

*Preosetljivost/angioedem:*

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril, retko je zabeležen angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.8). Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme tokom lečenja. U ovim slučajevima terapiju perindoprilom treba momentalno prekinuti i pacijenta pratiti na odgovarajući način kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. U slučajevima kada 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 ACE inhibitori prouzrokuju veću incidencu angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

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 prijavljen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javio bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima, nije bilo predhodnog facijalnog angioedema, a nivo C-1 esteraze je bio normalan. Angioedem je dijagnostikovao procedurama koje uključuju CT abdomena, ultrazvuk ili hiruršku intervenciju, a simptomi su se povukli posle prekida terapije ACE inhibitorima.

Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a kod kojih se javi bol u abdomenu.

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema. Primena sakubitril/valsartana se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze perindoprila. Primena perindoprila se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze sakubitril/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 dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (koji se može ispoljiti u vidu otoka disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti deo 4.5). Neophodan je oprez pri započinjanju primene racekadotrila, mTOR inhibitora i vildagliptina kod pacijenata koji već uzimaju neki lek iz grupe ACE inhibitora.*

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije:*

Zabeleženi su izolovani slučajevi pacijenata koji su doživeli produžene, životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije dok su tokom terapije ACE inhibitorima bili podvrgnuti terapijskom procesu desenzitizacije otrovom opnokrila (pčela, osa). ACE inhibitore treba primenjivati sa oprezom kod alergičnih pacijenata lečenih desenzitizacijom, a izbegavati kod onih podvrgnutih imunoterapiji otrovom. Međutim, ove reakcije mogu se sprečiti privremenom obustavom ACE inhibitora tokom najmanje 24 sata pre lečenja kod pacijenata kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzitizacija.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL)*

Retko se kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima tokom LDL – afereze dekstran sulfatom mogu javiti anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

#### *Pacijenti na hemodijalizi:*

Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na dijalizi visokopropusnim membranama (npr. AN69®) koji su istovremeno uzimali ACE inhibitore. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

#### *Primarni aldosteronizam*

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom obično neće odreagovati na antihipertenzivnu terapiju koja deluje putem inhibicije renin-angiotenzin sistema. Prema tome, upotreba ovog leka se ne preporučuje.

#### *Trudnoća:*

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Izuzev u slučaju kada se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativni antihipertenzivni lek sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i uključiti odgovarajuću alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

#### *Povezano sa indapamidom*

#### *Hepatična encefalopatija:*

Kada je funkcija jetre smanjena, tiazidni diuretici i tiazidima slični diuretici mogu da izazovu hepatičnu encefalopatiju, posebno u slučaju disbalansa elektrolita. Hepatična encefalopatija može napredovati do hepatične kome. Ako se ona pojavi, primena diuretika mora da se prekine odmah.

#### *Fotosenzitivnost:*

Slučajevi fotosenzitivnosti su prijavljeni 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. Ako se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštititi delove kože izložene suncu ili veštačkim UVA zracima.

## ***Posebne predostrožnosti za primenu***

### *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 jednim konstituentom.

Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključi redovnu kontrolu 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 istovremeno prisutnim oštećenjem bubrega, uključujući stenozu renalne arterije.

Lek se ne preporučuje kod bilateralne stenozе 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 konstituenata.

#### *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 se kombinuje sa diuretikom, treba sprovesti redovnu kontrolu koncentracije kalijuma u plazmi.

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Lek Perigard Plus sadrži laktazu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### *Povezano sa perindoprilom*

##### *Kašalj:*

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

##### *Pedijatrijska populacija:*

Efikasnost i podnošljivost 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, produžena terapija diureticima) kod pacijenata koji su inicijalno imali nizak pritisak, u slučaju stenozе 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 prilagođava prema postignutom rezultatu sniženja krvnog pritiska, posebno u slučajevima gubitka vode i elektrolita, kako bi se izbegao iznenadni nastanak hipotenzije.

*Pacijenti sa poznatom 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:*

Renovaskularna hipertenzija leči se revaskularizacijom. Pored toga, ACE inhibitori mogu da budu korisni kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.

Ako je lek Perigard Plus 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, budući da se kod nekih pacijenata razvila funkcionalna renalna insuficijencija, koja se povukla nakon prekida terapije.

*Srčana slabost/teška srčana insuficijencija:*

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen), terapija se započinje pod medicinskim nadzorom i redukovanom inicijalnom dozom. Terapiju 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 redukovanom inicijalnom 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 zaliska/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 enzima jetre u toku terapije ACE inhibitorima, treba obustaviti upotrebu ACE inhibitora i te pacijente treba pratiti na odgovarajući način (videti odeljak 4.8).

*Hiperkalemija:*

Kod nekih pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, uključujući perindopril, zabeleženo je povećanje koncentracije kalijuma u serumu, jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Efekat obično nije značajan kod pacijenta sa normalnom funkcijom bubrega. Veći rizik za razvoj hiperkalijemije imaju pacijenti sa insuficijencijom bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, 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 ili amilorid), suplemente kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum ili pacijenti koji uzimaju neke druge lekove koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin, ko-trimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, drugi ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, acetilsalicilna kiselina u dozi od  $\geq 3$  g/dan, COX-2 inhibitori, neselektivni nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL),

imunosupresi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim) a posebno antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzin receptora.

Primena 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. Hiperkalemija može izazvati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzin receptora treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore, a kalijum u serumu i funkciju bubrega treba pratiti. U slučaju da je istovremena primena spomenutih lekova opravdana, treba ih primenjivati uz oprez i redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

#### Povezano sa indapamidom:

##### *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). Svi diuretici mogu izazvati smanjenje koncentracije natrijuma, što može imati ozbiljne posledice. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovog efekta su mali.

##### *Koncentracija kalijuma:*

Smanjenje koncentracije kalijuma sa hipokalemijom je glavni rizik kod upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidima. Hipokalemija može izazvati poremećaje mišića. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize, 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 kardijalnu toksičnost srčanih glikozida i rizik od 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*, koji može biti i fatalan.

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

Ako je utvrđena niska koncentracija kalijuma, potrebna je korekcija. Hipokalemija povezana sa niskom koncentracijom magnezijuma u serumu može biti ne osetljiva na terapiju ako se ne koriguje koncentracija magnezijuma u serumu.

##### *Koncentracija magnezijuma:*

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijom (videti odeljak 4.5 i 4.8).

##### *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 prilagoditi za žene množenjem rezultata sa 0,85.

Hipovolemija koja je rezultat gubitka vode i natrijuma izazvanih diureticima na početku terapije, izaziva smanjenje glomerularne filtracije. Rezultat može biti povećanje koncentracije uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna renalna insuficijencija ne predstavlja neželjenu posledica 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 prouzrokuje pozitivnu reakciju na doping testu.

#### *Efuzija horoideje, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla*

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja dovodi do efuzije horoidee uz smanjenje vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. U simptome ove bolesti spadaju akutni početak smanjene oštine vida ili bol u oku, i tipično se javlja u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka uzimanja ove terapije. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija podrazumeva obustavljanje hidrohlorotiazida što je moguće pre. Ukoliko intraokularni pritisak ostane nekontrolisan, trebalo bi razmotriti hitno medicinsko ili hirurško lečenje. Faktori rizika za pojavu akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu biti alergija na sulfonamide ili penicilin 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 je prijavljeno tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora. Primena kombinacije perindopрила sa indapamidom uz litijum se ne preporučuje, ali ukoliko se ova kombinacija pokaže neophodnom, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

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

**Baklofen:** Potenciranje antihipertenzivnog efekta. Kontrola krvnog pritiska i renalne funkcije, i prilagođavanje doze antihipertenziva ako je neophodno.

**Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu u višim dozama  $\geq 3\text{g/dan}$ ):** Kada se ACE inhibitori istovremeno primenjuju sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (tj. acetilsalicilnom kiselinom u dozama koje imaju antiinflamatorni efekat, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL) može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do pogoršanja renalne funkcije, uključujući i moguću akutnu renalnu insuficijenciju i povećanja koncentracije serumskog kalijuma, naročito kod pacijenta sa već postojećom oštećenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, naročito kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i pratiti renalnu funkciju nakon započinjanja istovremene terapije i periodično nakon toga.



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

**Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklični), neuroleptici:** Povećanje antihipertenzivnog dejstva i povećanje rizika od ortostatske hipotenzije (aditivni efekt).

#### **Povezano sa perindoprilom:**

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

#### **Lekovi koji povećavaju rizik od pojave angioedema**

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Primena sakubitril/valsartana se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze perindoprila. Primena perindoprila se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.4. i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

#### **Lekovi koji indukuju hiperkalemiju**

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum  
Iako serumski kalijum uglavnom ostaje u granicama normalnog opsega, kod pojedinih pacijenata koji se leče perindoprilom može doći do pojave hiperkalijemije. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren, amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja vrednosti serumskog kalijuma. Potreban je oprez i prilikom istovremene primene perindoprila sa ostalim lekovima koji povećavaju vrednosti serumskog kalijuma, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum, slično kao amilorid. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena perindoprila sa ovim gore pomenutim lekovima (videti odeljak 4.4). Ukoliko je istovremena primena indikovana, neophodan je oprez i česta kontrola vrednosti kalijuma.

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

**Aliskiren:** Kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

#### **Ekstrakorporalne terapije:**

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama poput dijalize ili hemofiltracije sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine sulfatom usled povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, trebarazmotriti upotrebu drugog tipa membrana za dijalizu ili antihipertenzivnog leka iz druge grupe.

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

**Aliskiren:** Kod pacijenata koji nemaju dijabetes ili pacijenta sa oštećenom funkcijom bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta se povećava (videti odeljak 4.4).

**Istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina:** Podaci iz literature pokazali su da je kod pacijenta sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, srčanom insuficijencijom, ili sa 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, nivoa 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 hiperkalemični efekat). Ne preporučuje se istovremena primena perindopрила sa gore navedenim lekovima (videti odeljak 4.4). Međutim, ukoliko je istovremena primena neophodna, trebalo bi ih primenjivati uz oprez i sa čestim određivanjem koncentracija kalijuma u serumu. Za primenu spironolaktona kod srčane insuficijencije, videti odeljak „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 sniženja nivoa 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 progresivnim dozama perindopрила.

*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 sa nižom dozom koja se postepeno povećava.*

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

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

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

Sa epleneronom 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 ejectionom 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 oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se neposredno 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 hipotenzivni efekat 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 hipotenzivni efekat nekih anestetika (videti odeljak 4.4).

inhibitor.

**Simpatomimetici:** Simpatomimetici mogu da smanje antihipertenzivni efekat ACE inhibitora.

**Soli zlata:** 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.

Povezano sa indapamidom

**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 grupe IA (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid); antiaritmici grupe III (amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol); neki neuroleptici (hlorpomazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); benzamidi (amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), ostali antipsihotici (pimozid); druge supstance kao što su 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 nophodno; naročito je potrebno obratiti pažnju pri upotrebi sa kardiotoničnim glikozidima. Treba koristiti nestimulantne laksative.

**Kardiotonični glikozidi:** Niska koncentracija kalijuma i/ili magnezijuma potenciraju toksični efekat kardiotoničnih glikozida. Treba pratiti koncentraciju kalijuma i magnezijuma u krvnoj plazmi i EKG, i ako je neophodno, ponovo razmotriti terapiju.

**Alopurinol:** Istovremena primena sa indapamidom može povećati rizik od reakcije preosetljivosti na alopurinol.

**Istovremena primena koja zahteva izvesnu pažnju:**

**Diuretici koji štede kalijum (amilorid, spironolakton, triamteren):** Dok su ove racionalne kombinacije kod nekih pacijenata korisne, ipak može doći do hipokalemije ili hiperkalemije (naročito kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom ili dijabetesom). Potrebno je pratiti nivo kalijuma u plazmi i EKG, i ako je potrebno, revidirati lečenje.

**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 usled 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, tetrakozaktid (sistemski put):** Dolazi do smanjenja antihipertenzivnog efekta usled zadržavanja vode i soli izazvanih primenom kortikosteroida.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Na osnovu efekata pojedinačnih komponenti ovog leka na trudnoću i laktaciju, upotreba se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće, dok je tokom drugog i trećeg trimestra kontraindikovana. Primena je kontraindikovana i tokom dojenja, pa je na osnovu neophodnosti terapije za majku potrebno odlučiti da li da se prekine sa dojenjem ili terapijom.

##### Trudnoća

Povezano sa perindoprilom:

**Primena ACE inhibitora 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 epidemiološki 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 treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju postoji dokazan bezbednosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, odmah treba prekinuti terapiju ACE inhibitorima i započeti, ako je moguće, alternativnu terapiju.

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

Povezano sa indapamidom:

Ne postoje podaci ili postoji ograničen broj podataka (manje od 300 ishoda trudnoće) o primeni indapamida kod trudnica. Produžena izloženost tiazidnim diureticima tokom trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme kod majke kao i uteroplacentarni protok krvi, što može izazvati fetoplacentarnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktno ili indirektno štetno dejstvo u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Kao mera predostrožnosti, najbolje je izbegavati primenu indapamida za vreme trudnoće.

##### Dojenje

Primena leka je kontraindikovana u toku dojenja.

Povezano 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.

Povezano sa indapamidom:

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko. Moguća je i pojava preosetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalemija.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/ odojčad.

Indapamid je srodan tiazidnim diureticima, koji su povezani sa smanjenjem ili čak supresijom lučenja mleka kada se primenjuju tokom dojenja.

Indapamid je kontraindikovano tokom dojenja.

## Plodnost

### Zajedničko za perindopril i indapamid

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su nisu pokazala dejstvo na plodnost kod mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3). Ne očekuju se nikakvi efekti na plodnost kod ljudi.

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

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

Ni jedna ni druga dve aktivna supstanca pojedinačno ili kombinovana u leku Perigard Plus ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata može doći do individualnih reakcija usled pojave niskog krvnog pritiska, naročito 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 bezbedonosnog profila

Primena perindopрила inhibira renin-angiotenzin-aldosteron osovinu i ima tendenciju smanjenja gubitka kalijuma uzrokovanog indapamidom.

Kod četiri procenta pacijenata na terapiji lekom Perigard Plus se javila hipokalemija (koncentracija kalijuma <3,4 mmol/L).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva koja su uočena:

- za perindopril: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, poremećaji vida, vertigo, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispnea, bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, svrab, osip, grčevi u mišićima i astenija.
- za indapamid: hipokalemija, reakcije preosetljivosti, uglavnom dermatološke, kod pacijenata sa predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularni osip.

### b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su uočena tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinške upotrebe i klasifikovana su prema 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 ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost	
		perindopril	Indapamid
Infekcije i infestacije	Rinitis	Veoma retko	-
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona	Retko	-

	(SIADH)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Povremeno*	-
	Agranulocitoza (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Aplastična anemija	-	Veoma retko
	Pancitopenija	Veoma retko	-
	Leukopenija	Veoma retko	Veoma retko
	Neutropenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Hemolitička anemija	Veoma retko	Veoma retko
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost (reakcije, uglavnom dermatološke, kod pacijenata sa predispozicijom za alergijske i asmatične reakcije)	-	Često
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremeno*	-
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	-
	Hiponatremija (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Povremeno
	Hiperkalcemija	-	Veoma retko
	Hipokalemija	-	Često
	Hipohloremija	-	Retko
	Hipomagnezemija	-	Retko
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Povremeno	-
	Poremećaji sna	Povremeno	-
	Depresija	Povremeno*	-
	Konfuzija	Veoma retko	-
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Često	-
	Glavobolja	Često	Retko

	Parestezija	Često	Retko
	Disgeuzija	Često	-
	Somnolencija	Povremeno*	-
	Sinkopa	Povremeno*	Nepoznato
	Moždani udar, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	Mogućnost nastanka hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (videti odeljke 4.3. i 4.4)	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Miopija (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato
	Zamućen vid	-	Nepoznato
	Efuzija horoidee	-	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog ugla	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Često	Retko
	Tinitus	Često	-
Kardiološki poremećaji	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, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno sa fatalnim ishodom) (videti odeljke 4.4. i 4.5)	-	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i efekti koji su povezani sa hipotenzijom)	Često	Veoma retko

	Vaskulitis	Povremeno*	-
	Naleti crvenila	Retko	-
	<i>Raynaud</i> -ov sindrom	Nepoznato	-
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj (videti odeljak 4.4)	Često	-
	Dispnea	Često	-
	Bronhospazam	Povremeno	-
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko	-
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Retko
	Dijareja	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Retko
	Povraćanje	Često	Povremeno
	Suvoća usta	Povremeno	Retko
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Nepoznato
	Abnormalna funkcija jetre	-	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-
	Osip	Često	-
	Makulopapularni osip	-	Često
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko
	Angioedem (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko
	Purpura	-	Povremeno
	Hiperhidroza	Povremeno	-
	Reakcije fotosenzitivnosti	Povremeno*	Nepoznato
	Pemfigoid	Povremeno*	-
	Pogoršanje psorijaze	Retko	-



	Multiformni eritem	Veoma retko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Veoma retko
	<i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom	-	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često	-
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminovanog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato
	Artralgija	Povremeno*	-
	Mialgija	Povremeno*	-
	Mišićna slabost	-	Nepoznato
	Rabdomioliza	-	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Insuficijencija bubrega	Povremeno	Veoma retko
	Akutna renalna insuficijencija	Retko	-
	Anurija/oligurija	Retko	-
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Povremeno	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Često	-
	Bol u grudima	Povremeno*	-
	Malaksalost	Povremeno*	-
	Periferni edemi	Povremeno*	-
	Pireksija	Povremeno*	-
	Umor	-	Retko
Ispitivanja	Povećana vrednost uree u krvi	Povremeno*	-
	Povećana vrednost kreatinina u krvi	Povremeno*	-
	Povećana vrednost bilirubina u krvi	Retko	-
	Povećana vrednosti enzima jetre u krvi	Retko	Nepoznato
	Smanjena koncentracija hemoglobina i smanjena vrednost	Veoma retko	-

	hematokrita (videti odeljak 4.4)		
	Povećana vrednosti glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Povećana vrednosti mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Prolongirani QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljak 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Povremeno*	-

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

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Tokom ispitivanja faze II i III u kojima su poređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza koncentracije kalijuma u plazmi pokazala je učinak indapamida zavisano od doze:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalijum u plazmi < 3,4 mmol/L zabeležen je kod 10% pacijenata, a < 3,2 mmol/L kod 4% pacijenata nakon 4 do 6 nedelja terapije. Nakon 12 nedelja terapije srednja vrednost pada koncentracije kalijuma u plazmi iznosila je 0,23 mmol/L.
- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalijum u plazmi < 3,4 mmol/L zabeležen je kod 25% pacijenata, a < 3,2 mmol/L kod 10% pacijenata nakon 4 do 6 nedelja terapije. Nakon 12 nedelja terapije srednja vrednost pada koncentracije kalijuma u plazmi iznosila je 0,41 mmol/L.

#### 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 u slučajevima predoziranja je hipotenzija, ponekad udružena sa mučninom, povraćanjem, nesvesnicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može progredirati do anurije (izazvana hipovolemijom). Mogu se javiti poremećaji vode i elektrolita (smanjene koncentracije natrijuma, smanjene koncentracije kalijuma).

#### *Lečenje*

Prva mera koju treba preduzeti je brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavažom 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, ovo stanje treba tretirati stavljanjem pacijenta 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, aktivni oblik perindoprila, može se ukloniti dijalizom (videti odeljak 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

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

**ATC šifra:** C09BA04

Lek Perigard Plus 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 kombinaciju perindopril/indapamid, jačine 4 mg/1,25 mg:

Lek Perigard Plus dovodi do aditivnog sinergizma u antihipertenzivnom dejstvu dve 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 bradikininina, vazodilatatorne supstance, u neaktivni heptapeptid.

Ovo dovodi do:

- smanjenje sekrecije aldosterona,
- povećanje aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron ne utiče na negativnu povratnu spregu,
- smanjenje 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 malom 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: redukcija prethodnog opterećenja (*pre-load*),
- preko smanjenja ukupnog perifernog vaskularnog otpora: redukcija naknadnog opterećenja (*after-load*).

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 povezan sa tiazidnom grupom 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.

## Farmakodinamski efekti

*Vezana za kombinaciju perindopril/indapamid, jačine 4 mg/1,25 mg:*

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. Redukcija krvnog pritiska se postiže za manje od 1 meseca, bez tahifilakse; prekid terapije nema povratni efekt. Tokom kliničkih studija, istovremena primena perindopрила i indapamida je izazvala antihipertenzivno dejstvo sinergističke prirode, u odnosu na svaku komponentu primenjenu pojedinačno.

PICXEL, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa aktivno kontrolisana studija je ehokardiografski prikazala efekat kombinacije perindopril/indapamid na hipertrofiju leve komore (engl. *Left Ventricular Hypertrophy*, LVH) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U ovoj studiji, hipertenzivni pacijenti sa LVH (definisano 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 terc-butilaminom 2 mg /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 terc-butilamina i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo 34% pacijenata je ostalo na terapiji sa 2 mg perindopril terc-butilamina 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 efekat na LVMI je postignut čak većim dozama kombinacije perindopril/indapamid od već predviđenih za lek Perigard Plus.

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.

#### Klinički podaci o dvostrukoj blokadi 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 blokatora 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 leka Perigard Plus 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 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.

Unos hrane smanjuje konverziju perindoprila u perindoprilat, kao i njegovu bioraspoloživost, pa perindopril terc-butilamin treba uzimati oralno, u pojedinačnoj dnevnoj dozi, ujutru pre obroka.

#### Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata je oko 0,2 L/kg. Vezivanje perindoprilata za protein plazme je 20%, uglavnom za angiotenzin konvertujućim enzim, ali je zavisno od koncentracije.

#### Biotransformacija

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

### Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše urinom, i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije je u proseku 17 sati, dovodeći do stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

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

### Linearnost/nelinearnost

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

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti:*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega:*

Prilagođavanje doze kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom je poželjno, zavisno od stepena oštećenja (klirensa kreatinina).

#### *U slučaju dijalize:*

Klirens perindoprilata kod dijalize iznosi 70 mL/min.

#### *Ciroza:*

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

### Vezano za indapamid:

### Resorpcija

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

### Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je 79%.

### Biotransformacija i eliminacija

Poluvreme eliminacije je između 14 i 24 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

#### *Oštećenje funkcije bubrega:*

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega farmakokinetika je nepromenjena.

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

Lek Perigard Plus ima slabo pojačanu toksičnost u odnosu na njegove 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 poređenju sa perindoprilom).

Međutim, ova neželjena dejstva su pokazana u doznim nivoima koji 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, ili karcinogeni potencijal. Rezultati studija reproduktivne toksičnosti nisu pokazali znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti kao ni oštećenja fertiliteta.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Laktoza, monohidrat;  
Silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Magnezijum-stearat.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre otvaranja Alu kesice: 2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja laminirane Alu kesice koja sadrži blister sa tabletama: 2 meseca. Kada se laminirana Alu kesica jednom otvori, blister treba čuvati na temperaturi do 30°C u spoljašnjem pakovanju.

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

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

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

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Alu blister sa 30 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 trostruka laminirana aluminijumska kesica (intermedijerno pakovanje), sa jednim PVC/PVdC/Alu blisterom koji sadrži 30 tableta i jednom kesicom desikanta i Upustvo 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**

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD  
Batajnički drum 5A, Beograd, Srbija

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

Broj poslednje dozvole: 515-01-03490-22-001

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

Datum prve dozvole: 06.08.2012

Datum poslednje dozvole: 29.08.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2023.