

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Co-Perineva 8 mg/2,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril-tert-butilamina i 2,5 mg indapamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	8 mg/2,5 mg tablete
laktoza	117,48 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

8 mg/2,5 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, blago bikonveksne, s urezom na jednoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Supstitucijska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika čiji je krvni tlak dobro kontroliran istodobnom primjenom u istoj dozi perindopрила i indapamida u odvojenim tabletama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena doza Co-Perineve 8 mg/2,5 mg je jedna tableta jednom na dan, kao pojedinačna doza koju je najbolje uzeti ujutro prije obroka.

Starije osobe (vidjeti dio 4.4.)

U starijih osoba, vrijednost kreatinina u plazmi mora se prilagoditi u odnosu na dob, tjelesnu težinu i spol. Stariji bolesnici smiju se liječiti ako je renalna funkcija uredna te nakon procjene odgovora krvnog tlaka na liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.)

U bolesnika s teškim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min), liječenje je kontraindicirano.

Uobičajeno liječničko praćenje obuhvatiti će učestalo praćenje razina kreatinina i kalija.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.)

Kod teškog oštećenja funkcije jetre, liječenje je kontraindicirano.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu.

H A L M E D
14 - 04 - 2022
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Co-Perineva 8 mg/2,5 mg nisu još utvrđeni u djece i adolescenata. Nema dostupnih podataka. Co-Perineva se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

Lijek je namijenjen za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Povezano s perindoprilom:

- preosjetljivost na perindopril ili na bilo koji drugi ACE inhibitor,
- povijest pojave angioedema (Quinckeov edem) povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4.),
- hereditarni/idiopatski angioedem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.),
- istodobna primjena Co-Perineve s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.),
- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.),
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.),
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4.).

Povezano s indapamidom:

- preosjetljivost na indapamid ili na bilo koje druge sulfonamide,
- teško ili umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min),
- hepatička encefalopatija,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- hipokalijemija.

Povezano s kombinacijom perindoprila i indapamida

- preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog nedostatka dostatnog terapijskog iskustva, Co-Perineva se ne smije primjenjivati u:

- bolesnika na dijalizi,
- bolesnika s neliječenim dekompenziranim zatajenjem srca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Zajedničko za perindopril i indapamid

Litij

Kombinacija litija i kombinacija perindoprila i indapamida obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Povezano s perindoprilom

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora

H A L M E D
14 - 04 - 2022
ODOBRENO

angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Lijekovi koji štede kalij, suplementi kalija ili nadomjesci soli koji sadržavaju kalij

Kombinacija perindopрила i lijekova koji štede kalij, suplemenata kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija zabilježene su u bolesnika koji primaju ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril treba primjenjivati s osobitim oprezom u bolesnika s kolagenom vaskularnom bolesti, kod imunosupresivne terapije, liječenja alopurinolom ili prokainamidom, ili kod kombinacije ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je prisutno postojeće oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril primjenjuje u takvih bolesnika, savjetuje se periodički nadzor broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječniku prijave bilo koji znak infekcije (npr. grlobolju, vrućicu) (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Renovaskularna hipertenzija

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3.). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili larinksa rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8.). Može se pojaviti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima treba odmah obustaviti primjenu perindopрила, a bolesnika nadzirati na odgovarajući način kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma prije otpuštanja bolesnika. U onim slučajevima kada je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s laringealnim edemom može biti fatalan. Kada oteknuće zahvaća jezik, glotis ili larinks vjerojatno će uzrokovati opstrukciju dišnih putova, stoga je potrebno odmah pružiti prvu pomoć. Ona obuhvaća supkutanu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjere za osiguranje prohodnosti dišnih putova.

Zabilježeno je da bolesnici crne rase koji primaju ACE inhibitore imaju veću incidenciju angioedema u usporedbi s bolesnicima ostalih rasa.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema, koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema za vrijeme primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ovi bolesnici imali su bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima bez prethodne pojave facijalnog angioedema i razine C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su uključivali abdominalni CT ili ultrazvuk, prilikom kirurškog zahvata te prema simptomima koji su se povukli nakon obustave ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika na ACE inhibitorima koji imaju bol u abdomenu.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3.). Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije

nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze perindoprila. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5.). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Zabilježeni su izolirani slučajevi bolesnika koji su doživjeli produljene, životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije za vrijeme uzimanja ACE inhibitora, tijekom liječenja desenzibilizacijom otrovom opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitore treba primjenjivati s oprezom u alergičnih bolesnika liječenih desenzibilizacijom, a izbjegavati u onih podvrgnutih imunoterapiji otrovom. Međutim, ove reakcije mogu se spriječiti privremenom obustavom ACE inhibitora najmanje 24 sata prije liječenja u bolesnika kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzibilizacija.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Rijetko su bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorom prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih visokoprotočnim (*high flux*) membranama (npr. AN 69) i istodobno liječenih ACE inhibitorima. U ovih bolesnika treba razmotriti uporabu drugog tipa dijalizacijske membrane ili primjenu druge skupine antihipertenziva.

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin – angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

Liječenje ACE inhibitorima ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju se prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti i, ako je moguće, započeti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Povezano s indapamidom

Hepatička encefalopatija

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, osobito u slučajevima neuravnoteženosti elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju koja može preći u hepatičku komu. Ako se to dogodi, primjena diuretika mora se odmah prekinuti.

Fotosenzitivnost

Prijavljeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija uz tiazide i tiazidima srodne diuretike (vidjeti dio 4.8.). Ako se reakcije fotosenzitivnosti pojave tijekom liječenja, preporučuje se prekinuti liječenje. No, ako se primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštititi područja kože izložena sunčevoj svjetlosti ili umjetnim UVA zrakama.

Posebne mjere opreza pri uporabi

Zajedničko za perindopril i indapamid

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima teškog i umjerenog oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min), liječenje lijekom Co-Perineva 8 mg/2,5 mg je kontraindicirano.

U određenih hipertenzivnih bolesnika bez prethodno postojećih očitih bubrežnih lezija i u kojih bubrežne krvne pretrage pokazuju funkcionalnu insuficijenciju bubrega, liječenje treba prekinuti i eventualno ponovno započeti s niskom dozom ili samo s jednom od djelatnih tvari.

U ovih bolesnika uobičajeno medicinsko praćenje uključivat će učestali nadzor kalija i kreatinina, nakon dva tjedna liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tijekom terapijskog stabilizacijskog perioda. Zatajenje bubrega zabilježeno je uglavnom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležećim zatajenjem bubrega uključujući stenozu bubrežne arterije.

Lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе renalne arterije ili kod jednog funkcionalnog bubrega.

Hipotenzija i manjak vode i elektrolita

Postoji rizik od iznenadne hipotenzije u bolesnika s prethodno postojećim manjkom natrija (posebno u pojedinaca sa stenozom bubrežne arterije). Stoga je potrebno provesti sustavno testiranje na kliničke znakove manjka vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti s interkurentnom epizodom proljeva ili povraćanja. U takvih bolesnika treba provoditi redovitu kontrolu razine elektrolita u plazmi.

Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije fiziološke otopine.

Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Nakon ponovne uspostave zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može ponovno početi ili sa sniženom dozom ili samo s jednom djelatnom tvari.

Razine kalija

Kombinacija perindopрила i indapamida ne prevenira pojavu hipokalijemije, posebno u dijabetičara ili u bolesnika sa zatajenjem funkcije bubrega. Kao i kod ostalih antihipertenzivnih lijekova u kombinaciji s diuretikom, potrebno je redovito nadziranje serumskih razina kalija.

Povezano s perindoprilom

Kašalj

Suhi kašalj zabilježen je uz primjenu inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima. Karakterizira ga perzistentnost i nestanak nakon obustave liječenja. U slučaju ovog simptoma potrebno je razmotriti jatrogenu etiologiju. Ako se još uvijek preferira terapija inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima, može se razmotriti nastavak liječenja.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i podnošljivost perindopрила u monoterapiji ili u kombinaciji u djece i adolescenata nisu utvrđene.

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili insuficijencije bubrega (u slučajevima insuficijencije srca, manjka vode i elektrolita, itd.)

Opažena je izrazita stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, posebno tijekom znatnog manjka vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili produženo liječenje diureticima), u bolesnika čiji je krvni tlak na početku bio nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemima i ascitesom.

Blokiranje ovog sustava s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima stoga može uzrokovati, posebno u vrijeme prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenadni pad krvnog tlaka i/ili povišenje plazmatskih razina kreatinina, pokazujući funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju. Povremeno ona može biti akutna, iako rijetka, te s varijabilnim vremenom nastupa.

U takvim slučajevima liječenje treba započeti nižom dozom te ju postepeno povećavati.

Starije osobe

Bubrežnu funkciju i razine kalija treba ispitati prije početka liječenja. Početna se doza zatim prilagođava prema odgovoru krvnog tlaka, posebno u slučajevima manjka vode i elektrolita, kako bi se izbjegao iznenadni nastup hipotenzije.

Ateroskleroza

Rizik pojave hipotenzije postoji u svih bolesnika, ali posebno treba obratiti pozornost na bolesnike s ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom cirkulacijskom insuficijencijom, kojima liječenje treba započeti nižom dozom.

Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna hipertenzija liječi se revaskularizacijom. Ipak, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu biti korisni u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju na korektivni kirurški zahvat ili kada takav kirurški zahvat nije moguć.

Liječenje lijekom Co-Perineva 8 mg/2,5 mg nije prikladno u bolesnika s potvrđenom ili suspektom stenozom bubrežne arterije jer liječenje treba započeti u bolničkom okruženju s dozom nižom od one u lijeku Co-Perineva 8 mg/2,5 mg.

Zatajenje srca/teška srčana insuficijencija

U bolesnika s teškom insuficijencijom srca (IV. stupnja) liječenje Co-Perinevom 8 mg/2,5 mg nije prikladno jer liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom. Ne smije se prekidati liječenje beta blokatorom hipertenzivnih bolesnika s koronarnom insuficijencijom: ACE-inhibitor treba dodati beta blokatoru.

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetes mellitusom ovisnim o inzulinu (spontana sklonost prema povećanim razinama kalija), liječenje Co-Perinevom 8 mg/2,5 mg nije prikladno jer je liječenje potrebno započeti pod liječničkim nadzorom sa smanjenom početnom dozom. Liječenje beta blokatorom u hipertenzivnih bolesnika s koronarnom insuficijencijom se ne smije prekidati: ACE inhibitor se mora dodati beta blokatoru.

Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara prethodno liječenih oralnim antidijabeticima ili inzulinom tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Etničke razlike

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, perindopril je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase nego u pripadnika ostalih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji pripadnika crne rase.

Kirurški zahvati/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu uzrokovati hipotenziju u slučajevima anestezije, posebno kada je primijenjeni anestetik sredstvo s hipotenzivnim potencijalom. Stoga se preporučuje prekinuti liječenje dugodjelujućim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao što je perindopril jedan dan prije operativnog zahvata, gdje je to moguće.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke.

Zatajenje jetre

Rijetko su ACE inhibitori bili povezani sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima, trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora te ih se mora odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8.).

Hiperkalijemija

Povišene razine kalija u serumu uočene su u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju bolesnike s insuficijencijom bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, dobi (> 70 godina), dijabetesom melitusom, interkurentnim događajima, posebno s dehidracijom, akutnom srčanom dekompenzacijom i metaboličkom acidozom te istodobnom primjenom diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uporabom dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili obuhvaćaju bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom kalija u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, drugi ACE inhibitori, acetilsalicilatna kiselina ≥ 3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora.

Primjena dodataka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij, posebno u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može dovesti do značajnog porasta serumskog kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije. Ako se procijeni da je istodobna primjena gore navedenih lijekova potrebna, oni se moraju primjenjivati s oprezom i učestalim kontroliranjem kalija u serumu (vidjeti dio 4.5.).

Povezano s indapamidom

Ravnoteža vode i elektrolita

Razine natrija

Razina natrija mora se odrediti prije započinjanja liječenja, a zatim u redovitim intervalima. Sniženje razina natrija može u početku biti asimptomatsko, stoga je bitna redovita kontrola. Kontrola mora biti učestalija u starijih bolesnika i cirotičnih bolesnika (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

Svako liječenje diureticima može uzrokovati sniženje razina natrija, koje može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom mogu biti odgovorne za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka je blagi.

Razine kalija

Manjak kalija s hipokalijemijom glavni je rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalijemije. Rizik pojave sniženih razina kalija (< 3,4 mmol/l) potrebno je prevenirati u nekih visokorizičnih skupina kao što su stariji i/ili pothranjeni pojedinci, bilo da uzimaju ili ne uzimaju više lijekova, cirotični bolesnici s edemom i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca.

U takvim slučajevima hipokalijemija povećava kardiotoksičnost srčanih glikozida i rizik od poremećaja srčanog ritma.

U pojedinaca s produljenim QT intervalom također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen.

Hipokalijemija, kao i bradikardija, djeluju kao faktor koji pogoduje nastanku teških poremećaja ritma, osobito *torsades de pointes* koje mogu biti fatalne.

U svim je slučajevima potrebno učestalije određivanje razina kalija. Prvo mjerenje plazmatskih razina kalija treba obaviti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja.

Ako se utvrde niske razine kalija, potrebno ih je korigirati. Hipokalijemija povezana s niskom

koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razina magnezija u plazmi

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Razine kalcija

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom i uzrokovati blago i prolazno povišenje plazmatskih razina kalcija. Znatno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatiroidizmom. U takvim slučajevima liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratiroidne funkcije.

Glukoza u krvi

Nadziranje glukoze u krvi važno je u dijabetičara, osobito kada su razine kalija niske.

Mokraćna kiselina

Sklonost napadima gihta može biti povećana u hiperuricemičnih bolesnika.

Bubrežna funkcija i diuretici

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kada je bubrežna funkcija normalna ili samo blago oštećena (razine kreatinina niže od približno 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u odraslih).

U starijih osoba razine kreatinina u plazmi moraju biti podešene u odnosu na dob, tjelesnu težinu i spol bolesnika sukladno Cockroftovoj jednadžbi:

$$cl_{cr} = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna težina} / 0,814 \times \text{razina kreatinina u plazmi}$$

pri čemu je:

- dob izražena u godinama,
- tjelesna težina u kg,
- razina kreatinina u plazmi u mikromol/l.

Ova je formula prikladna za starije muškarce i treba se prilagoditi za žene množenjem rezultata s 0,85.

Hipovolemija, nastala zbog gubitka vode i natrija uzrokovanih diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. Može rezultirati povišenjem razina ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjenih posljedica u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati prethodno postojeću insuficijenciju bubrega.

Sportaši

Sportaši moraju imati na umu da ovaj lijek sadržava djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju u doping testovima.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Co-Perineva sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze

ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Co-Perineva sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zajedničko za perindopril i indapamid

Istodobna primjena koja se ne preporučuje:

- *Litij:* Reverzibilna povećanja serumskih koncentracija litija i pojava toksičnosti zabilježena su tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima. Primjena kombinacije perindoprila i indapamida s litijem se ne preporučuje, no ako se kombinacija pokaže neophodnom, potrebno je pomno pratiti razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

- *Baklofen:* Potenciranje antihipertenzivnog učinka. Potrebno je nadziranje krvnog tlaka i bubrežne funkcije te prilagodba doze antihipertenziva, ako je potrebno.
- *Nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući visoke doze, ≥ 3 g/dan, acetilsalicilatne kiseline):* Kada se ACE inhibitori primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAID-ima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAID-a može dovesti do povećanog rizika pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast razine kalija u serumu, posebno u bolesnika s prethodno postojećom slabom bubrežnom funkcijom. Ova kombinacija lijekova se mora primjenjivati s oprezom, posebno u starijih osoba. Bolesnike treba primjereno hidrirati uz pomno nadziranje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i periodički nakon toga.

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:

- *Imipraminu slični antidepressivi (triciklični), neuroleptici:* Povećani antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

Povezano s perindoprilom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih perindoprilom može se javiti hiperkalijemija.

Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povisiti učestalost pojavljivanja hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena Co-Perineve s navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena koja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3):

- *Aliskiren:* U bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem funkcije bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

H A L M E D
14 - 04 - 2022
ODOBRENO

- *Izvantjelesno liječenje:* Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.
- *Sakubitril/valsartan:* Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom kontraindicirana je jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje:

- *Aliskiren:* U bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti (vidjeti dio 4.4.).
- *Istodobna terapija s ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora:* U literaturi je zabilježeno da je u bolesnika s ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili sa dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa, istodobna terapija s ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora povezana s većom učestalošću pojave hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS. Dvostruka blokada (primjerice kombiniranje ACE inhibitora s antagonistima angiotenzin II receptora) mora biti ograničena na individualno definirane slučajeve uz pomno praćenje bubrežne funkcije, razina kalija i krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).
- *Estramustin:* Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).
- *Diuretici koji štede kalij (spironolakton, triamteren u monoterapiji ili u kombinaciji), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij:* Diuretici koji štede kalij, npr. spironolakton, triamteren ili amilorid, nadomjesci kalija, nadomjesci soli koje sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Kombinacija perindoprila s navedenim lijekovima se ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih koristiti uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio „Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost“.
- *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):* Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

- *Antidijabetici (inzulin, oralni hipoglikemijski lijekovi):* Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.
- *Diuretici koji ne štede kalij:* U bolesnika koji primaju diuretike, a osobito u onih koji su dehidrirani i/ili imaju nedostatak soli, nakon uvođenja terapije ACE inhibitorom može doći do prekomjernog snižavanja krvnog tlaka. Mogućnost pojave hipotenzivnih učinaka može se smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindoprila, koje se potom povećavaju.
U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje.
U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij.

U svih se bolesnika tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora pratiti funkcija bubrega (razina kreatina).

- *Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton):* S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s malim dozama ACE inhibitora: U liječenju srčanog zatajenja od II. do IV. stupnja (po NYHA klasifikaciji) s ejekcijskom frakcijom <40% u bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova. Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega. Preporučuje se pomno praćenje razina kalija i kreatinina i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.
- *Racekadotril:* Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom.
- *Inhibitori mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):* Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a mogu imati povećan rizik za nastanak angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:

- *Antihipertenzivi i vazodilatatori:* Istodobna primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivni učinak perindopрила. Pri istodobnoj primjeni s nitroglicerinom i ostalim nitratima ili ostalim vazodilatatorima, krvni se tlak može još više sniziti.
- *Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sustavni kortikosteroidi ili prokainamid:* Istodobna primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanja rizika od leukopenije (vidjeti dio 4.4.).
- *Anestetici:* ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivni učinak određenih anestetika (vidjeti dio 4.4.).
- *Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):* Povišen rizik od nastanka angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze (DPP-IV) uzrokovane gliptinom, uz istodobnu primjenu s ACE inhibitorom.
- *Simpatomimetici:* Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.
- *Soli zlata:* Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene u bolesnika na terapiji injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i istodobnoj terapiji ACE inhibitorom, uključujući perindopril.
- *Ciklosporin:* Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.
- *Heparin:* Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Povezano s indapamidom:

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

- *Lijekovi koji induciraju torsades de pointes:* Zbog rizika pojave hipokalijemije, indapamid se mora primjenjivati s oprezom kada se koristi s lijekovima koji induciraju *torsades de pointes*, kao što su, ali nisu ograničeni na: antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid); antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol); neki antipsihotici - fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (npr. pimozid); drugi lijekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol i terfenadin). Prevencija niskih razina kalija i korekcija ako je potrebno: praćenje QT intervala.
- *Lijekovi koji snižavaju razine kalija: amfotericin B (intravenski), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavni), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi:* Povećan rizik pojave niskih razina kalija (aditivni učinak). Nadziranje razina kalija i korekcija, ako je potrebno; posebna pozornost potrebna je u slučajevima liječenja srčanim glikozidima. Potrebno je primjenjivati nestimulirajuće laksative.
- *Pripravci digitalisa:* Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične

učinke digitalisa. Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija u krvnoj plazmi, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja.

- *Alopurinol*: Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:

- *Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)*: Dok su racionalne kombinacije u nekih bolesnika korisne, mogu se ipak pojaviti hipokalijemija ili hiperkalijemija (pogotovo u bolesnika s bubrežnim zatajenjem ili šećernom bolešću). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG, i ako je potrebno, revidirati liječenje.
- *Metformin*: Laktatna acidoza zbog metformina uzrokovana mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom s diureticima, osobito diureticima Henleove petlje. Metformin se ne smije primjenjivati kada razine kreatinina u plazmi premaše 15 mg/l (135 mikromol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 mikromol/l) u žena.
- *Jodirana kontrastna sredstva*: U slučajevima dehidracije uzrokovane diureticima postoji povećan rizik pojave akutne renalne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva. Rehidracija se treba obaviti prije primjene jodirane komponente.
- *Kalcij (soli)*: Rizik od povišenih razina kalcija zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.
- *Ciklosporin, takrolimus*: Rizik od povišenih razina kreatinina bez promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i kada ne postoji manjak soli i vode.
- *Kortikosteroidi, tetrakosaktidi (sistemska primjena)*: Smanjen antihipertenzivni učinak (zadržavanje natrija i vode izazvano kortikosteroidima).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir učinke pojedinih komponenti ovog kombiniranog lijeka na trudnoću i dojenje, Co-Perineva se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Co-Perineva je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Co-Perineva se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili prekidu primjene Co-Perineve, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Povezano s perindoprilom:

Primjena ACE inhibitora ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokaz o riziku teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim malo povećanje rizika ne može se isključiti. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku terapiju antihipertenzivima koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužan je ultrazvučni pregled funkcije bubrega i stanja lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore potrebno je pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti

H A L M E D
14 - 04 - 2022
ODOBRENO

dijelove 4.3. i 4.4.).

Povezano s indapamidom:

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentalni protok krvi što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Kao mjeru predostrožnosti, preporučuje se izbjegavati primjenu indapamida tijekom trudnoće.

Dojenje

Primjena Co-Perineve se ne preporučuje tijekom dojenja.

Povezano s perindoprilom:

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni perindoprila tijekom dojenja, primjena perindoprila tijekom dojenja se ne preporučuje; za vrijeme dojenja prednost treba dati zamjenskim terapijama koje imaju utvrđen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito kod novorođenčeta ili nedonoščeta.

Povezano s indapamidom:

Nedostaju podaci o izlučivanju indapamida/metabolita u majčinom mlijeku. Moguća je i pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida ili hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Indapamid je srodan tiazidnim diureticima koji su povezani sa smanjenjem ili čak prestankom izlučivanja mlijeka tijekom dojenja.

Primjena indapamida se ne preporučuje tijekom dojenja.

Plodnost

Zajedničko za perindopril i indapamid:

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.). Ne očekuju se učinci na ljudsku plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Niti jedna od dviju djelatnih tvari, bilo samostalno ili u kombinaciji, ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima, međutim, u pojedinih bolesnika mogu se pojaviti reakcije povezane s niskim krvnim tlakom, osobito na početku liječenja ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima.

Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima može biti smanjena.

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Primjena perindoprila inhibira renin-angiotenzin-aldosteron os i ima tendenciju smanjenja gubitka kalija uzrokovanog indapamidom.

U 6% bolesnika na terapiji lijekom Co-Perineva 8 mg/2,5 mg pojavila se hipokalijemiju (razina kalija < 3,4 mmol/l).

Najčešće zabilježene nuspojave su:

- s perindoprilom: omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, poremećaji vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, bolovi u abdomenu, konstipacija, dispepsija, proljev, svrbež, osip, grčevi mišića i astenija.
- s indapamidom: hipokalijemija i reakcije preosjetljivosti, uglavnom dermatološke u osoba s predispozicijom za alergijske i astmatičke reakcije, te makulopapularni osip.

b. Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave koje se mogu uočiti tijekom liječenja razvrstane su prema sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Organski sustav	Nuspojave	Učestalost	
		Perindopril	Indapamid
Infekcije i infestacije	Rinitis	Vrlo rijetko	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	Manje često*	-
	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko
	Pancitopenija	Vrlo rijetko	-
	Leukopenija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Neutropenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti (u prvom redu kožne u osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije)	-	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	Manje često*	-
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.)	Manje često*	-
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često*	Manje često
	Hipokloremija	-	Rijetko
	Hipomagnezijemija	-	Rijetko
	Hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija (vidjeti dio 4.4.)	-	Često
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Manje često	-
	Poremećaji sna	Manje često	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-
	Depresija	Manje često	-
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često	-
	Glavobolja	Često	Rijetko
	Parestezija	Često	Rijetko
	Disgeuzija	Često	-
	Somnolencija	Manje često*	-
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-
	Mogući nastanak hepatičke encefalopatije u slučaju hepatičke insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato

	Miopija (vidjeti dio 4.4.)	-	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato
	Zamućen vid	-	Nepoznato
	Efuzija žilnice	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često	Rijetko
	Tinitus	Često	-
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-
	Tahikardija	Manje često*	-
	Angina pektorisa (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsku)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-
	Torsade de pointes (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije) (vidjeti dio 4.4.)	Često	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Manje često*	-
	Navale crvenila	Rijetko	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj (vidjeti dio 4.4.)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Bronhospazam	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Rijetko
	Proljevanje	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Rijetko
	Povraćanje	Često	Manje često
	Suhoća usta	Manje često	Rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Abnormalna funkcije jetre	-	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-
	Osip	Često	-
	Osip makulopapularni	-	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Vrlo rijetko
	Angioedem (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Vrlo rijetko
	Purpura	-	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	-
	Reakcije fotosjetljivosti	Manje često*	Nepoznato
	Pemfigoid	Manje često*	-
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često	Nepoznato
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato
	Slabost mišića	-	Nepoznato
	Rabdomioliza	-	Nepoznato
	Artralgija	Manje često*	-

	Mijalgija	Manje često*	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Insuficijencija bubrega	Manje često	Vrlo rijetko
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	-
	Anurija/oligurija	Rijetko	-
	Erektilna disfunkcija	Manje često	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	-
	Bol u prsima	Manje često*	-
	Malaksalost	Manje često*	-
	Periferni edemi	Manje često*	-
	Pireksija	Manje često*	-
	Umor	-	Rijetko
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u plazmi	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u plazmi	Manje često*	-
	Porast vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko	-
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato
	Hemoglobin snižen i hematokrit snižen (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-
	Povišene vrijednosti glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Povišene razine mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Nepoznato
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Manje često*	-

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene iz spontanih prijava.

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.
- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najčešća nuspojava u slučaju predoziranja je hipotenzija, ponekad praćena mučninom, povraćanjem, grčevima, omaglicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može napredovati do anurije (zbog hipovolemije). Mogu se pojaviti poremećaji razina soli i vode (niske razine natrija, niske razine kalija).

Liječenje

Prve mjere koje treba poduzeti sastoje se od brzog odstranjivanja progutanog(ih) proizvoda ispiranjem želuca i/ili primjene aktivnog ugljena, a zatim uspostavljanja ravnoteže tekućine i elektrolita u

<p style="text-align: center;">H A L M E D 14 - 04 - 2022 ODOBRENO</p>
--

specijaliziranom centru sve do povratka u normalu.

Ako se pojavi izrazita hipotenzija, može se liječiti postavljanjem bolesnika u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno, može se dati intravenska infuzija fiziološke otopine ili se može primijeniti bilo koja druga metoda ekspanzije volumena.

Perindoprilat, djelatni oblik perindopрила, može se dijalizirati (vidjeti dio 5.2.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE-inhibitori i diuretici, ATK oznaka: C09BA04.

Lijek Co-Perineva kombinacija je soli perindopril-tert-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i indapamida, klorosulfamoidnog diuretika. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz onih svake komponente zasebno, pored onih proizašlih iz aditivnog sinergističkog antihipertenzivnog učinka obiju komponenti.

Mehanizam djelovanja

Povezano s perindoprilom

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, tvar za vazokonstrikciju; nadalje, enzim stimulira izlučivanje aldosterona iz adrenalnog korteksa te stimulira raspadanje bradikinina, tvari s vazodilacijskim djelovanjem, u inaktivne heptapeptide.

Ovo rezultira:

- smanjenjem izlučivanja aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi, jer aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupne periferne otpornosti s prvenstvenim djelovanjem na vaskularni sustav u mišiću i bubregu, bez popratnog zadržavanja soli i vode ili refleksne tahikardije, kod kroničnog liječenja.

Antihipertenzivni učinak perindopрила postoji također u bolesnika s niskom i normalnom koncentracijom renina.

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita perindoprilata. Drugi metaboliti nisu aktivni.

Perindopril smanjuje rad srca:

- vazodilacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje volumnog opterećenja
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora: smanjenje tlačnog opterećenja.

Ispitivanja provedena u bolesnika s insuficijencijom srca pokazala su:

- smanjenje tlakova punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Poboljšanje je zapaženo i u testu opterećenja.

Povezano s indapamidom

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan skupini tiazidnih diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. On povećava

H A L M E D
14 - 04 - 2022
ODOBRENO

izlučivanje natrija i klorida u urinu i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Farmakodinamički učinci

Povezano s kombinacijom perindopрила i indapamida:

U hipertenzivnih bolesnika, bez obzira na dob, kombinacija perindopрила/indapamida pokazuje antihipertenzivni učinak ovisan o dozi na dijastolički i sistolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju.

PICXEL, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa aktivna kontrolirana studija utvrdila je na ehokardiografiji učinak kombinacije perindopрила/indapamida na LVH (hipertrofija lijevog ventrikula) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U PICXEL, hipertenzivni bolesnici s LVH (definiran kao maseni indeks lijevog ventrikula (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u muškaraca i $> 100 \text{ g/m}^2$ u žena) bili su randomizirani ili za perindopril tert-butilamin 2 mg/indapamid 0,625 mg ili za enalapril 10 mg jednom dnevno za liječenje tijekom jedne godine. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog tlaka, do 8 mg perindopril tert-butilamina i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo je 34% ispitanika ostalo na terapiji s 2 mg perindopril tert butilaminom/indapamidom 0,625 mg (u odnosu na 20% liječenih s 10 mg enalapрила).

Na kraju liječenja, LVMI se znatno smanjio kod skupine liječene s perindoprilom/indapamidom ($-10,1 \text{ g/m}^2$) nego u skupini liječenoj enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$) u cijeloj randomiziranoj populaciji bolesnika. Razlika između skupina u promjeni LVMI bila je $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Bolji učinak na LVMI postignut je s dozom perindopрила od 8 mg.

Većano za vrijednosti krvnog tlaka, procijenjena razlika srednje vrijednosti između skupina bila je $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% interval pouzdanosti $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) za sistolički tlak te $-2,3$ (95% interval pouzdanosti $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) za dijastolički tlak sa prednošću kombinacije perindopril/indapamid.

Povezano s perindoprilom:

Perindopril je učinkovit pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj i teškoj. Snižava sistolički i dijastolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju.

Antihipertenzivna aktivnost nakon pojedinačne doze maksimalna je između 4 i 6 sati i održava se preko 24 sata.

Na kraju 24-satnog razdoblja postoji visoki stupanj rezidualne blokade konvertaze angiotenzina od oko 80%.

U bolesnika koji reagiraju na liječenje normalizacija arterijskog tlaka postiže se tijekom prvoga mjeseca i održava bez tahifilaksije.

Ustezanje liječenja nema povratni učinak na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, ispravlja histomorfometričke promjene u otpornim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije lijeve klijetke.

U slučaju potrebe dodatak tiazidnog diuretika djeluje aditivno sinergistički.

Kombinacija inhibitora konvertaze angiotenzina s tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalijemije povezano s primjenom samog diuretika.

Povezano s indapamidom:

Indapamid u monoterapiji ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj se učinak javlja kod doza pri kojima je diuretički učinak minimalan.

Njegov je antihipertenzivni učinak proporcionalan poboljšanju rastezljivosti arterija i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog žilnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Kad se prekorači doza tiazidnog ili tiazidima srodnog diuretika, antihipertenzivni učinak se dalje ne povećava, ali se pojačavaju nuspojave. Ako liječenje nije učinkovito, ne treba povećavati dozu.

Osim toga, dokazano je da indapamid u hipertenzivnih bolesnika kratkoročno, srednjoročno ni dugoročno:

- nema učinak na metabolizam masti: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola,
- nema učinak na metabolizam ugljikohidrata čak ni kod dijabetičkih bolesnika s hipertenzijom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Dva velika randomizirana, kontrolirana 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 primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika s šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se stoga ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom 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 s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni perindoprila/indapamida u djece.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Povezano s kombinacijom perindoprila i indapamida:

Istodobna primjena perindoprila i indapamida ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u usporedbi s odvojenom primjenom.

Povezano s perindoprilom:

Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon oralne primjene, perindopril se brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže unutar 1 sata. Poluvrijeme života perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Budući da uzimanje hrane smanjuje pretvorbu perindoprila u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, sol perindopril-tert-butilamina treba primjenjivati oralno u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije obroka.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vežanje perindoprilata na proteine plazme iznosi oko 20%, uglavnom na angiotenzin konvertirajući enzim, ali ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija

Perindopril je prolijek. 27% primijenjene doze perindoprila dopiye u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet inaktivnih metabolita. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira urinom, a terminalno poluvrijeme nevezane frakcije je približno 17 sati, te se stanje dinamičke ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

Dokazan je linearan odnos između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi.

Posebne populacije

Starije osobe

Eliminacija perindoprilata smanjena je u starijih osoba, bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjna je prilagodba doze, ovisno o stupnju insuficijencije (klirens kreatinina).

U slučaju dijalize

Klirens perindoprilata kod dijalize iznosi 70 ml/min.

Ciroza

Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika s cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. Ipak, količina nastalog perindoprilata nije smanjena, stoga nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Povezano s indapamidom:

Apsorpcija

Indapamid se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog trakta. Vršna koncentracija u plazmi u ljudi postiže se približno jedan sat nakon oralne primjene lijeka.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi 79%.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je između 14 i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovljena primjena ne dovodi do nakupljanja lijeka. Izlučuje se uglavnom urinom (70% od doze) i stolicom (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Povezano s kombinacijom perindoprila i indapamida

Kombinacija perindoprila/indapamida ima lagano povećanu toksičnost od one pojedinačnih komponenti. Čini se da u štakora nisu pojačani učinci na bubrege. Međutim, kombinacija lijekova uzrokuje gastrointestinalnu toksičnost u pasa, a čini se da su toksični učinci na majku povećani u štakora (u usporedbi s perindoprilom).

Međutim, ove su nuspojave opažene pri dozama koje su mnogo veće od primjenjivanih terapijskih doza.

Povezano s perindoprilom

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Mutagenost nije zabilježena u *in vitro* ili *in vivo* ispitivanjima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazala znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao klasa, induciraju štetne učinke na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i kongenitalne promjene u glodavaca i kunića: uočene su lezije na bubrezima i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

Kancerogenost nije utvrđena u dugotrajnim ispitivanjima provedenim na štakorima i miševima.

Povezano s indapamidom:

Najveće doze indapamida primijenjene oralno različitim vrstama životinja (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su egzacerbaciju diuretskih svojstava indapamida. Glavni simptomi intoksikacije tijekom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učinkom indapamida, npr. bradipneja i periferna vazodilatacija.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnost ili teratogenost niti je bilo utjecaja na plodnost.

U ispitivanjima nisu uočeni mutageni ni kancerogeni učinci indapamida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kalcijev klorid heksahidrat
laktoza hidrat
krospovidon
celuloza, mikrokristalična
natrijev hidrogenkarbonat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 i 60 tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-982356038

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.srpnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2022.

H A L M E D
14 - 04 - 2022
ODOBRENO