

## 1. NAZIV LIJEKA

Perindoprilarginin/indapamid Krka 10 mg/2,5 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina (što odgovara 6,790 mg perindoprila) i 2,5 mg indapamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele ili gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s oznakom A2 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: približno 8 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Perindoprilarginin/indapamid Krka 10 mg/2,5 mg tablete indicirane su kao supstitucijska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom perindoprila i indapamida u istoj dozi.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Uobičajena doza Perindoprilarginin/indapamid Krka 10 mg/2,5 mg tableta je jedna tableta jednom na dan kao pojedinačna doza koju je najbolje uzeti ujutro prije obroka.

#### *Starije osobe (vidjeti dio 4.4)*

U starijih bolesnika, vrijednost razine kreatinina u plazmi se mora prilagoditi ovisno o dobi, tjelesnoj težini i spolu. Starije osobe se mogu liječiti ako je funkcija bubrega uredna i nakon razmatranja odgovora krvnog tlaka na liječenje.

#### *Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4)*

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

Uobičajeno liječničko praćenje obuhvatit će učestalo praćenje vrijednosti 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 dozu ne treba prilagođavati.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene perindoprilarginin/indapamida nisu još utvrđeni u pedijatrijskoj populaciji. Nema dostupnih podataka.

Perindoprilarginin/indapamid Krka se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

#### Povezano s perindoprilom:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koji drugi ACE-inhibitor;
- povijest pojave angioedema (Quinckeov edem) povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4);
- hereditarni ili idiopatski angioedem;
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6);
- istodobna primjena lijeka Perindoprilarginin/indapamid Krka s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1);
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti 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 djelatnu tvar ili bilo koje druge sulfonamide;
- hepatična encefalopatija;
- teško oštećenje funkcije jetre;
- hipokalijemija.

#### Povezano s lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka:

- preosjetljivost neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- teško i umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min);

Zbog nedostatka dostatnog terapijskog iskustva, Perindoprilarginin/indapamid Krka tablete se ne smiju 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 sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora 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 samo provoditi 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, dodaci kalija ili nadomjesci soli koji sadržavaju kalij*

Kombinacija perindoprila i lijekova koji štede kalij, dodaci kalija ili nadomjesci 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 krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, kod imunosupresivne terapije, liječenja s 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 periodični nadzor broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

*Renovaskularna hipertenzija*

U 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, 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 perindoprila, 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 odgovarajuću terapiju koja može uključiti 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 pojave 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 esterase su bile normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su uključivali abdominalni CT ili ultrazvuk, ili prilikom kirurškog zahvata, a simptomi su se povukli nakon obustave ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika na ACE inhibitorima koji imaju bol u abdomenu.

Kombinacija perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana ne smije se započeti dok nije

prošlo 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom ne smije započeti dok nije prošlo 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.5). Stoga je potrebna pažljiva procjena koristi i rizika prije početka liječenja NEP inhibitorima (npr. racekadotril) u bolesnika na perindoprilu.

Istodobna primjena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Bolesnici koji istodobno uzimaju mTOR inhibitore (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti pod povećanim rizikom od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5).

#### *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 tijekom 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 inhibitora prije svake afereze.

#### *Bolesnici na hemodijalizi*

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih visokoprotocnim („high flux“) membranama (npr. AN 69) i istodobno liječenih ACE inhibitorima. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti uporabu drugog tipa dijalizacijske membrane ili primjenu druge klase 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*

Kada je oštećena funkcija jetre, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, osobito u slučajevima neuravnoteženosti elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju. Ako se to dogodi, primjena diuretika mora se odmah prekinuti.

##### *Fotosenzitivnost*

Opisani 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. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštititi područja izložena sunčevoj svjetlosti ili umjetnim UVA zrakama.

### Mjere opreza pri uporabi

#### Zajedničko perindoprilu i indapamidu:

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U slučajevima teškog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min), liječenje je kontraindicirano.

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

U ovih bolesnika uobičajeno medicinsko praćenje obuhvaćat će učestalul kontrolu kalija i kreatinina nakon dva tjedna liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tijekom terapijskog stabilizacijskog razdoblja. 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 bubrežne arterije ili kod jednog funkcionalnog bubrega.

##### *Hipotenzija i deplecija vode i elektrolita*

Pri već postojećoj depleciji natrija (u prvom redu u bolesnika sa suženjem bubrežne arterije) postoji rizik od iznenadne hipotenzije. Stoga se treba obaviti sustavno testiranje na kliničke znakove deplecije 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 ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može ponovno početi ili sa smanjenom dozom ili samo s jednim sastojkom.

##### *Razine kalija*

Kombinacija perindopрила i indapamida ne sprečava pojavu hipokalijemije, posebno u dijabetičara ili u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Kao i pri primjeni ostalih antihipertenzivnih lijekova koji sadržavaju diuretik, potrebno je redovito praćenje razine serumskog kalija.

#### Povezano s perindoprilom:

##### *Kašalj*

Suhi kašalj zabilježen je pri primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima. Za njega je karakteristično da traje, a nestaje nakon obustave terapije. Kod pojave ovih simptoma treba se razmotriti jatrogena etiologija. Ako se još preferira terapija inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima može se razmotriti nastavak terapije.

##### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i podnošljivost primjene perindopрила samog u monoterapiji ili u kombinaciji, u djece i adolescenata, nisu još utvrđeni.

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

Uočena je znatna stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava posebno tijekom znatne deplecije vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili produžena diuretička terapija), u bolesnika čiji je krvni tlak na početku nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemom i ascitesom.

Stoga blokiranje ovog sustava s inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima može uzrokovati, posebno u vrijeme prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenađan pad krvnog tlaka i/ili povećanje razina kreatinina u plazmi, pokazujući funkcionalnu renalnu insuficijenciju. Povremeno ona može biti akutna, iako rijetka te s varijabilnim vremenom do početka.

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 ovisno o učinku antihipertenzivnog liječenja, posebno u slučajevima deplecije vode i elektrolita, s ciljem izbjegavanja iznenadnog nastupa hipotenzije.

### *Ateroskleroza*

Rizik pojave hipotenzije postoji u svih bolesnika, no posebno treba obratiti pozornost na bolesnike s ishemijskom bolešću srca i cerebrovaskularnom cirkulacijskom insuficijencijom kojima terapiju treba započeti s nižim dozama lijeka.

### *Renovaskularna hipertenzija*

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

Liječenje lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka 10 mg/2,5 mg nije prikladno u bolesnika s potvrđenom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije budući da liječenje treba započeti u bolničkom okruženju pri dozi nižoj od one u lijeku Perindoprilarginin/indapamid Krka 10 mg/2,5 mg.

### *Zatajenje srca/teška insuficijencija srca*

U bolesnika s teškom insuficijencijom srca (IV. stupnja) liječenje lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka 10 mg/2,5 mg nije prikladno jer liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom. Ne smije se prekidati liječenje beta blokatorima u hipertenzivnih bolesnika s koronarnom insuficijencijom: ACE-inhibitor treba dodati beta blokatoru.

### *Bolesnici s dijabetesom*

U bolesnika s dijabetesom ovisnim o inzulinu (spontana sklonost povišenim vrijednostima kalija) liječenje lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka 10 mg/2,5 mg nije prikladno jer se liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom.

Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara koji su prethodno liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom, tj. tijekom prvog mjeseca liječenja s ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

### *Etničke razlike*

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, i perindopril je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli 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 s dugodjelujućim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima kao što je perindopril, gdje je to moguće, jedan dan prije operativnog zahvata.

### *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*

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) 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 treba 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. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije obuhvaćaju bolesnike s insuficijencijom bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, dobi (> 70 godina), dijabetesom melitusom, interkurentnim događajima, posebno s dehidracijom, akutnom srčanom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom te istodobnom uporabom diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid, itd), uporabom dodataka kalija ili nadomjestaka soli koje sadržavaju kalij; ili obuhvaćaju bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem kalija u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, poznat još kao trimetoprim/sulfametoksazol, drugi ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, acetilsalicilatna kiselina  $\geq 3$  g/dan, COX-2 inhibitori, te neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim). Uporaba dodataka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij posebno u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može dovesti do značajnog povećanja serumskog kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ako se procijeni da je istodobna primjena gore navedenih lijekova potrebna, oni se moraju primjenjivati s oprezom i s učestalim kontroliranjem kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

#### Povezano s indapamidom:

##### *Ravnoteža vode i elektrolita*

##### *Razine natrija*

Razinu natrija treba odrediti prije liječenja i zatim u redovitim razmacima. Sniženje razine natrija na početku može biti asimptomatsko pa je važna redovita provjera. Određivanje razine mora biti učestalije u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Svako liječenje diureticima može izazvati sniženje razine natrija koje može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom odgovorne su za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka su blage.

##### *Razine kalija*

Deplecija kalija s hipokalijemijom predstavlja glavni 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 spriječiti u nekih visokorizičnih skupina kao što su starije osobe i/ili pothranjeni ispitanici, bilo da uzimaju ili ne uzimaju više lijekova, cirotični bolesnici s edemom i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca.

Kod takvih slučajeva hipokalijemija povećava kardiotsičnost srčanih glikozida i rizik pojave poremećaja srčanog ritma.

U bolesnika koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju faktor za nastup teških poremećaja ritma, posebno torsades de pointes, što može biti i fatalno.

U svim je slučajevima potrebno učestalije određivanje razine kalija. Prvo mjerenje razina kalija u plazmi treba obaviti tijekom prvog tjedna 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 izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Znatno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

### *Glukoza u krvi*

Kontrola glukoze u krvi važna je u dijabetičara, osobito kada su razine kalija niske.

### *Mokraćna kiselina*

U hiperuricemičnih bolesnika povećana je sklonost napadima gihta.

### *Bubrežna funkcija i diuretici*

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kad je bubrežna funkcija uredna ili samo blago oštećena (razina kreatinina manja od približno 25 mg/l odnosno 220  $\mu$ mol/l za odrasle osobe).

U starijih osoba vrijednost razina kreatinina u plazmi treba se podesiti tako da se u obzir uzme dob, tjelesna težina i spol bolesnika prema Cockcroftovoj formuli:

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

pri čemu je: dob izražena u godinama,  
tjelesna težina u kg i  
razina kreatinina u plazmi u mikromolima po litri.

Ova je formula prikladna za starije muške osobe, i treba se prilagoditi ženama množenjem rezultata s 0,85.

Hipovolemija, nastala zbog gubitka vode i natrija koja je uzrokovana diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može uzrokovati povećanje razine ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija ne uzrokuje posljedice u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, međutim može pogoršati prethodno postojeće oštećenje bubrega.

### *Sportaši*

Za sportaše je važno da ovaj proizvod sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju kod testiranja na doping.

### *Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratičnu reakciju koja dovodi do akutne 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. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili penicilin.

### *Pomoćne tvari*

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 koncentracija litija u serumu i pojava toksičnosti zabilježena su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Kombinacija perindoprila s indapamidom i litijem se ne preporučuje, no ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, potrebno je pomno pratiti razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

#### *Istodobne primjene koje zahtijevaju posebnu pozornost:*



- Baklofen: pojačan antihipertenzivni učinak. Potrebno je praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozi  $\geq 3\text{g/dan}$ ): kada se ACE inhibitori istodobno primjenjuju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL), može se pojaviti slabljenje njihovog antihipertenzivnog učinka. Konkomitantna primjena ACE-inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika pojave pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i povećanje kalija u serumu, posebno u bolesnika s lošom postojećom bubrežnom funkcijom. Ovu kombinaciju lijekova treba primjenjivati s oprezom, posebno u starijih osoba. Bolesnike treba hidrirati na odgovarajući način te obratiti pažnju na kontrolu bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i periodično nakon toga.

*Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:*

- Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklici), neuroleptici: Povećani antihipertenzivni učinak i povećani rizik od ortostatske hipertenzije (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, hiperkalemija 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*

Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povisiti učestalost pojavljivanja hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa i trimetoprim. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik nastanka hiperkalijemije.

*Istodobna primjena 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.
- 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 perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je jer istodobna inhibicija neprilizina i ACE može povećati rizik od angioedema. Primjena sakubitrila/valsartana ne smije započeti prije nego što je prošlo 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

*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 istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s većom učestalošću pojave hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i

pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i 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) treba se ograničiti samo na pojedinačne 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).
- Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti pod povećanim rizikom od hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4).
- Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid), kalij (soli): Hiperkalijemija (moguće životno ugrožavajuća), osobito povezana s oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio „Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost“.

#### *Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:*

- Antidijetici (inzulin, peroralni hipoglikemijski lijekovi): Epidemiološka ispitivanja upućuju da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijeticima (inzulini, peroralni 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 uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, nakon uvođenja terapije ACE inhibitorom može doći do prekomjernog snižavanja krvnog tlaka. Mogućnost hipotenzijskog učinka 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 soli i/ili nedostatak volumena, 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 povišuje.  
*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 (lijek za liječenje akutnog proljeva).
- 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 tvari može povećati hipotenzivni učinak perindoprila. 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 pojave 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.
- Zlato: 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.

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: nadziranje QT intervala.
- Lijekovi koji snižavaju razine kalija: Amfotericin B (intravenski), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavna primjena), 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 digitalisom. 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 je mogućom insuficijencijom bubrežne funkcije koja je povezana s diureticima, osobito s diureticima Henleove petlje. Metformin se ne smije primjenjivati kada razine kreatinina u plazmi premašuju 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, tetrakozaktidi (sistemska primjena): Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje soli i vode izazvano kortikosteroidima).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ovog kombiniranog lijeka na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena lijeka Perindoprilarginin/indapamid Krka tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena lijeka Perindoprilarginin/indapamid Krka kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena lijeka Perindoprilarginin/indapamid Krka nije preporučena tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka 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 pojave teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim, malo povećanje rizika ne može se isključiti. Osim kada se kontinuirana terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću mora se promijeniti terapija u alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je utvrđeni sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ako je to prikladno, treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti na hipotenziju (vidjeti 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 u 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 vezane uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

### *Dojenje*

Perindoprilarginin/indapamid Krka ne preporučuje se tijekom dojenja.

#### Povezano s perindoprilom:

Budući da nedostaju podaci o primjeni perindoprila tijekom dojenja, primjena perindoprila se ne preporučuje te je poželjno započeti alternativnu terapiju s utvrđenim boljim sigurnosnim profilom, osobito tijekom dojenja novorođenčadi ili nedonoščadi.

#### 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 tiazidskim diureticima koji su povezani, tijekom dojenja, sa smanjenjem, čak i

prestankom izlučivanja mlijeka.  
Primjena indapamida nije preporučena tijekom dojenja.

#### Plodnost

##### Zajedničko za perindopril i indapamid:

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su pokazala 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

##### *Povezano s perindoprilom, indapamidom i lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka:*

Niti jedna od dvije djelatne tvari niti Perindoprilarginin/indapamid Krka ne utječu na pozornost, ali se u pojedinim bolesnika mogu javiti 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 pokazuje tendenciju k smanjivanju gubitka kalija koji je uzrokovao indapamid.

Najčešće prijavljene nuspojave su:

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

##### b. Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka na tržište, koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način:

Vrlo često: (>1/10); često: (>1/100 i <1/10); manje često: (>1/1000 i <1/100); rijetko: (>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
<b>Infekcije i infestacije</b>	Rinitis	Vrlo rijetko	-
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	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
<b>Poremećaji imunološkog</b>	Trombocitopenija vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Preosjetljivost (reakcije, u prvom redu kožne, u osoba predisponiranih za	-	Često

<b>sustava</b>	alergijske i astmatične reakcije)		
<b>Endokrini poremećaji</b>	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	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
	Hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija (vidjeti dio 4.4)	-	Često
	Hipokloremija	-	Rijetko
	Hipomagnezemija	-	Rijetko
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Poremećaji raspoloženja	Manje često	-
	Poremećaji sna	Manje često	-
	Depresija	Manje često	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	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 hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4)	-	Nepoznato
<b>Poremećaji oka</b>	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Miopija (vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato
	Zamućen vid	-	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato
	Efuzija žilnice	-	Nepoznato
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Vrtoglavica	Često	Rijetko
	Tinitus	Često	-
<b>Srčani poremećaji</b>	Palpitacije	Manje često*	-
	Tahikardija	Manje često*	-
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atriya)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom) (vidjeti dio 4.4)	Često	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Manje često*	-
	Navale crvenila	Rijetko	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Kašalj (vidjeti dio 4.4)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Brohospazam	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-

<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Bolovi u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Rijetko
	Proljev	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Rijetko
	Povraćanje	Često	Manje često
	Suhoća usta	Manje često	Rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Hepatitis (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Abnormalna funkcija jetre	-	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	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 fotoosjetljivosti	Manje često*	Nepoznato
	Pemfigoid	Manje često*	-
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Spazmi mišića	Često	Nepoznato
	Moguće pogoršanje postojećega akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato
	Artralgija	Manje često*	-
	Mialgija	Manje često*	-
	Slabost mišića	-	Nepoznato
	Rabdomioliza	-	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Insuficijencija bubrega	Manje često	-
	Anurija/oligurija	Rijetko	-
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Astenija	Često	-
	Bol u prsima	Manje često*	-
	Opće loše stanje	Manje često*	-
	Periferni edem	Manje često*	-
	Pireksija	Manje često*	-
	Umor	-	Rijetko
<b>Pretrage</b>	Porast vrijednosti ureje u plazmi	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u plazmi	Manje često*	-
	Povišene vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko	-
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato
	Hemoglobin snižen i hematokrit snižen (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Porast vrijednosti glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Porast vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
<b>Ozljede, trovanja i</b>	Padovi	Manje često*	-

<b>proceduralne komplikacije</b>			
----------------------------------	--	--	--

\* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanijh 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.

### Prijavlivanje 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 kod predoziranja je hipotenzija, koju ponekad prati mučnina, povraćanje, grčevi, omaglica, pospanost, mentalna konfuzija, oligurija koja može napredovati u anuriju (zbog hipovolemije). Mogu se pojaviti poremećaji razina soli i vode (niske razine natrija, niske razine kalija).

### Liječenje

Prve mjere koje se moraju poduzeti sastoje se od brzog eliminiranja progutanog proizvoda gastričnom lavazom i/ili primjenom aktivnog ugljena, a zatim od nadoknade tekućine i elektrolita u specijaliziranom centru dok se ne vrate u normalu.

Ako se javi izrazita hipotenzija, bolesnika treba postaviti u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno, može se intravenski dati fiziološka otopina ili primijeniti neka druga mjera za povećanje volumena.

Perindoprilat, djelatni oblik perindoprila, moguće je 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.

Perindoprilarginin/indapamid Krka kombinacija je soli perindoprilarginina, inhibitora konvertaze angiotenzina, i indapamida, klorosulfamoidnog diuretika. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz onih od svake komponente zasebno, pored onih zbog ukupnog sinergijskog djelovanja dva proizvoda u kombinaciji.

### Mehanizam djelovanja

#### Povezano s lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka:

Perindoprilarginin/indapamid Krka daje sinergistički antihipertenzivni učinak objiju komponenata.

#### 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 bradikininina, tvari s vazodilatacijskim 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 perindoprila 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:

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

#### Farmakodinamički učinci

##### Povezano s lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka:

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

Antihipertenzivni učinak traje 24 sata. Sniženje arterijskog tlaka postiže se za manje od mjesec dana bez pojave tahifilaksije; prekid liječenja nema povratni učinak (engl. *rebound effect*). Kliničkim je ispitivanjima utvrđeno da istodobna primjena perindoprila i indapamida izaziva sinergistički antihipertenzivni učinak u odnosu na primjenu svakog lijeka u monoterapiji.

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

U PICXEL-u, hipertenzivni bolesnici s LVH (definiran kao maseni indeks lijevog ventrikula (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> u muškaraca i > 100 g/m<sup>2</sup> u žena) bili su randomizirani za perindopril tert-butilamin od 2 mg (ekvivalentan 2,5 mg perindoprilargininu)/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 (ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo je 34% ispitanika ostalo na terapiji s 2 mg perindopril tert-butilaminom (ekvivalentno 2,5 mg perindopril arginina)/indapamid 0,625 mg (u odnosu na 20% s 10 mg enalapрила).

Na kraju liječenja, LVMI se znatno smanjio kod skupine liječene s perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m<sup>2</sup>) nego u skupini liječenoj enalaprilom (-1,1 g/m<sup>2</sup>) 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 10 mg perindoprila/2,5 mg indapamida.

Vežano za vrijednosti krvnog tlaka, procijenjena razlika srednje vrijednosti između skupina bila je -5,8 mmHg (95% interval pouzdanost (-7,9,-3,7), p < 0,0001) za sistolički tlak te -2,3 mmHg (95% interval pouzdanost (-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 povežane s primjenom samog diuretika.

#### *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 sa 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 stoga se 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.

#### Povezano s indapamidom:

Indapamid u monoterapiji ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj se učinak javlja kod doza pri kojima je diuretikički 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 u dijabetičkih bolesnika s hipertenzijom.

#### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Perindoprilarginin/indapamid Krka u djece.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Povezano s lijekom Perindoprilarginin/indapamid Krka:

Primjena perindoprila i indapamida u kombinaciji ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u odnosu na njihovu pojedinačnu primjenu.

#### Povezano s perindoprilom:

##### Apsorpcija i bioraspoloživost

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže unutar 1 sata. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba perindoprila u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindoprilarginin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije obroka.

##### Distribucija

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

##### Biotransformacija

Perindopril je prolijek. 27% primijenjene doze perindoprila dopiše 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

Dokazana je linearna povezanost između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi.

##### Posebne populacije

###### *Starije osobe*

Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i 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 perindoprila kod dijalize iznosi 70 ml/min.

### *Ciroza*

Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika s cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. No, količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Povezano s indapamidom:

#### Apsorpcija

Indapamid se brzo i u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Vršna koncentracija u plazmi u ljudi postiže se približno jedan sat nakon peroralne 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. Izlučuje se prvenstveno putem urina (70% doze) i stolice (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**

Perindoprilarginin/indapamid Krka ima lagano povećanu toksičnost od njegovih pojedinačnih komponenata. Čini se da u štakora nisu pojačani učinci na bubregu. Međutim, kombinacija lijekova stvara gastrointestinalnu toksičnost u psa, a toksičan učinak na majku povećava se u štakora (u usporedbi s perindoprilom).

No, ove su nuspojave zabilježene pri dozama koje su mnogo veće od primjenjivanih terapijskih doza. Neklinička ispitivanja provedena odvojeno za perindopril i indapamid nisu ukazala na genotoksični ili kancerogeni potencijal. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti, a nije bila narušena niti plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

kalcijev klorid heksahidrat  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
silificirana mikrokristalična celuloza  
mikrokristalična celuloza (E460)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
škrob, prethodno geliran  
natrijev hidrogenkarbonat  
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani  
magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 i 100 tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

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

HR-H-824912364

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17.02.2022./

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26.04.2023.