

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prexanil® Combi, 5 mg/1,25 mg, film tablete

INN: perindopril/indapamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindopрила) i 1,25 mg indapamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna film tableta sadrži 71,33 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste film tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih lekom Prexanil Combi je indikovana kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom perindoprilom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna Prexanil Combi, film tableta dnevno kao pojedinačna doza. Najbolje je uzeti ujutru, pre obroka.

Kada je moguće, preporučuje se individualno određivanje doze svake od komponenata leka.

Ako je klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelaz sa monoterapije na lek Prexanil Combi.

Posebne populacije

Starije osobe (videti odeljak 4.4)

Terapiju treba započeti posle razmatranja odgovora krvnog pritiska na terapiju i bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4)

Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min), terapija je kontraindikovana.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 60 mL/min), preporučuje se da se terapija započne adekvatnim dozama pojedinačnih aktivnih supstanci.

Kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina veći ili jednak 60 mL/min nije potrebno menjati dozu. Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje čestu kontrolu kreatinina i kalijuma.

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

Kod teškog oštećenja funkcije jetre, terapija je kontraindikovana.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, nije neophodna promena doze.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene perindopril-arginina/indapamida u pedijatrijskoj populaciji nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Lek Prexanil Combi ne treba koristiti kod dece i adolescenata.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Za perindopril:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili neki drugi ACE inhibitor;
- angiedem (*Quincke*-ov edem) u istoriji bolesti, povezan sa prethodnom primenom ACE inhibitora (videti odeljak 4.4);
- hereditarni/idiopatski angioedem;
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- istovremena primena leka Prexanil Combi sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1);
- istovremena primena sa terapijom sakubitrilom/valsartanom (videti odeljke 4.4 i 4.5);
- ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

Za indapamid:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili neke druge sulfonamide;
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min);
- hepatička encefalopatija;
- teško oštećenje funkcije jetre;
- hipokalemija;
- kao opšte pravilo, nije preporučljiva kombinacija ovog leka sa lekovima koji nemaju antiaritmijsko dejstvo, a koji izazivaju *torsades de pointes* (videti odeljak 4.5);
- dojenje (videti odeljak 4.6).

Za lek Prexanil Combi:

- preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Usled nedovoljnog terapijskog iskustva, lek Prexanil Combi se ne sme koristiti kod:

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja

Zajedničko za perindopril i indapamid

Litijum

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

Za perindopril

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

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

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se sprovesti samo pod nadzorom leraera specijaliste i uz redovno pažljivo praćenje bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska.

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

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum

Kombinacija perindoprila i diuretika koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili supstituenata soli koji sadrže kalijum obično se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljivane kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija nastaje retko. Perindopril treba davati sa velikim oprezom pacijentima sa kolagenim vaskularnim oboljenjima, na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom ovih faktora koji mogu da dovedu do komplikacija, posebno ukoliko već postoji oštećena funkcija bubrega.

Neki od ovih pacijenata razviju ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu odgovorile na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril koristi kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijente treba savetovati da prijave svaki znak infekcije (npr. zapaljenje grla, povišenu telesnu temperaturu) (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Renovaskularna hipertenzija

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

Preosetljivost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko prijavljivan kod pacijenata koji su bili na terapiji inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući perindopril (videti odeljak 4.8). Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme u toku terapije. U ovim slučajevima terapiju perindoprilom treba momentalno prekinuti i treba sprovesti odgovarajuće praćenje kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. U onim slučajevima kada edem zahvati samo lice i usne, otok se obično povlači bez terapije, mada su se antihistaminici pokazali kao korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti smrtonosan. U slučaju kada su otokom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks može doći do opstrukcije disajnih puteva, odmah treba primeniti odgovarajuću terapiju, koja obuhvata supkutanu primenu rastvora epinefrina 1:1000 (0,3 mL do 0,5 mL) i/ili preduzeti druge potrebne mere da bi se obezbedila prohodnost disajnih puteva.

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

Pacijenti sa angioedemom u istoriji bolesti, koji nije povezan sa terapijom ACE inhibitorima, imaju povećani rizik za pojavu angioedema, tokom terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Kombinacija perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana usled povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.3). Sakubitril/valsartan se ne sme uključivati dok se ne navršši 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindoprila. Ukoliko se terapija sa sakubitrilom/valsartanom prekine,

terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navrši 36 sati nakon poslednje doze sakubitri/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5). Istovremena upotreba drugih NEP inhibitora (npr. racekadotril) i ACE inhibitora takođe može povećati rizik od nastanka angioedema (videti odeljak 4.5). Prema tome, potrebna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije sa NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom) kod pacijenata na terapiji perindoprilom.

Intestinalni angioedem je retko prijavljivan kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata su se javili bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); ponekad se javlja bez prethodnog edema lica i sa normalnim vrednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnostikuje procedurama koje uključuju CT snimanje abdomena, ultrazvuk ili pri operativnom zahvatu, a simptomi se povlače nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji prijavljuju bol u abdomenu, a pritom su na terapiji ACE inhibitorima.

Istovremena upotreba mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećani rizik od pojave angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa respiratornim poremećajem ili bez njega) (videti odeljak 4.5).

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Bilo je izolovanih izveštaja o pacijentima koji su imali neprekidne, životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije dok su primali ACE inhibitore, i to tokom desenzibilizacije otrovom opnokrilaca (pčela, osa). ACE inhibitore treba sa oprezom primenjivati kod alergičnih pacijenata koji su bili podvrgnuti desenzibilizaciji, kao i izbegavati kod onih koji su na imunoterapiji otrovima. Međutim, ove reakcije se mogu sprečiti privremenim ukidanjem ACE inhibitora najmanje 24 sata pre postupka desenzibilizacije kod pacijenata kojima je potrebna i terapija ACE inhibitorima i desenzibilizacija.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

U retkim slučajevima, pacijenti koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, za vreme afereze lipoproteina male gustine (LDL-afereza) sa dekstran sulfatom, doživeli su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na hemodijalizi membranama visoke propustljivosti (npr. AN69®) koji su istovremeno lečeni ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba razmotriti korišćenje drugog tipa dijaliznih membrana ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Primarni aldosteronizam

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

Trudnoća

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Ukoliko se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću bi trebalo prevesti na alternativnu terapiju antihipertenzivima koji imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je odgovarajuće, treba započeti sa alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Za indapamid

Hepatička encefalopatija

Kada je funkcija jetre oštećena, tiazidni diuretici i tiazidima slični diuretici mogu izazvati hepatičku encefalopatiju. Ako se ona pojavi, primena diuretika se mora odmah prekinuti.

Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su prijavljivani kod pacijenata koji su uzimali tiazide i tiazidima slične diuretike (videti odeljak 4.8). Ukoliko se reakcija fotosenzitivnosti javi tokom terapije, preporučuje se prekid

terapije. Ukoliko je neophodno nastaviti upotrebu diuretika, preporuka je zaštititi delove kože izložene sunčevoj svetlosti ili veštačkom UVA zračenju.

Mere opreza pri upotrebi leka

Zajedničko za perindopril i inadapamid

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) terapija je kontraindikovana.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez prethodnih jasnih bubrežnih lezija i za koje testovi ispitivanja funkcije bubrega iz krvi pokazuju funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju, terapiju treba prekinuti i moguće ju je ponovo započeti ili u manjoj dozi ili samo sa jednom komponentom leka.

Kod ovih pacijenata, uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključi čestu kontrolu kalijuma i kreatinina nakon 2 nedelje terapije, a zatim na svaka 2 meseca tokom stabilnog terapijskog perioda. Bubrežna insuficijencija je uglavnom prijavljena kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom, uključujući stenozu bubrežne arterije.

Lek se uglavnom ne preporučuje kod bilateralne stenozе bubrežne arterije, kao i kod pacijenata sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega.

Hipotenzija i gubitak vode i elektrolita

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

Izražena hipotenzija može zahtevati intravensku infuziju fiziološkog rastvora.

Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak terapije.

Posle uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, terapija se može ponovo započeti smanjenom dozom ili samo jednom od komponenata leka.

Koncentracije kalijuma

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

Pomoćne supstance

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

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

Za perindopril

Kašalj

Suvi kašalj je prijavljen kod primene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima. Kašalj je uporan i prestaje kada se terapija prekine. Treba razmotriti jatrogenu etiologiju u slučaju pojave ovog simptoma. Nastavak terapije se može razmotriti ukoliko propisivanje inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i dalje ima prednost.

Pedijatrijska populacija

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

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučajevima srčane insuficijencije, gubitka vode i elektrolita itd.)

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

Blokiranje ovog sistema inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima može zato izazvati, naročito u vreme prve doze i tokom prve dve nedelje terapije, iznenadni pad krvnog pritiska i/ili povećanje koncentracija kreatinina u plazmi, što ukazuje da je došlo do funkcionalne bubrežne insuficijencije. Povremeno, mada retko, ovaj događaj može biti akutan, i sa varijabilnim vremenom nastanka. U ovakvim slučajevima, terapiju treba započeti manjim dozama i postepeno ih povećavati.

Starije osobe

Pre početka terapije treba ispitati funkciju bubrega i koncentracije kalijuma u krvi. Početna doza se postepeno prilagođava prema postignutom rezultatu sniženja krvnog pritiska, posebno u slučajevima gubitka vode i elektrolita, kako bi se izbegao iznenadni nastanak hipotenzije.

Ateroskleroza

Rizik od hipertenzije postoji kod svih pacijenata, ali posebno treba voditi računa kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebralnom cirkulatornom insuficijencijom, kod kojih se terapija započinje malom dozom.

Renovaskularna hipertenzija

Terapija za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Pored toga, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu biti korisni kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom, koji čekaju korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.

Ako je lek Prexanil Combi propisan pacijentima sa potvrđenom ili suspektom stenozom bubrežne arterije, terapiju treba započeti u bolničkim uslovima, malom dozom i uz praćenje bubrežne funkcije i koncentracija kalijuma, budući da se kod nekih pacijenata razvila funkcionalna bubrežna insuficijencija koja se povukla nakon prekida terapije.

Srčani zastoj/teška srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen), terapija se započinje pod medicinskim nadzorom i sa manjom početnom dozom. Terapiju beta blokatorima kod hipertenzivnih pacijenata sa koronarnom insuficijencijom ne treba prekidati: ACE inhibitor treba dodati beta blokatoru.

Pacijenti sa dijabetesom

Kod pacijenata sa insulin zavisnim dijabetes melitusom (stanja sa spontanom tendencijom za povećanjem koncentracija kalijuma), terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom uz smanjenu početnu dozu.

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

Etničke razlike

Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril je očigledno manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika ostalih rasa, verovatno zbog česte pojave stanja niske vrednosti renina u crnoj populaciji sa povišenim krvnim pritiskom.

Hirurška intervencija/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu izazvati hipotenziju pri primeni anestezije, posebno kada je primenjen anestetik sa hipotenzivnim potencijalom.

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

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

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

Insuficijencija jetre

Retko, upotreba ACE inhibitora je udružena sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičku nekrozu i (ponekad) u smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma je nepoznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave žutice ili do značajnog povećanja vrednosti enzima jetre u toku terapije ACE inhibitorima, treba obustaviti upotrebu ACE inhibitora, i te pacijente treba pratiti na odgovarajući način (videti odeljak 4.8).

Hiperkalemija

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, uočeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika koji dovode do hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, starosno doba (stariji od 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid...), supleme kalijuma ili supstituente soli koji sadrže kalijum; ili one pacijente koji uzimaju druge lekove koji povećavaju koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparini, kotrimoksazol – poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol, drugi ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, acetilsalicilna kiselina $\geq 3\text{g/dan}$, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL, imunosupresivni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim). Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za soli koji sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, može dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može prouzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Ukoliko je istovremena upotreba gorenavedenih lekova i suplemenata neophodna, treba je sprovesti uz veliki oprez i često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Za indapamid

Balans vode i elektrolita

Koncentracije natrijuma

Koncentracije natrijuma treba ispitati pre početka terapije, a zatim u odgovarajućim vremenskim intervalima. Smanjenje koncentracija natrijuma u početku može biti asimptomatsko pa je neophodno redovno praćenje. Kontrolisanje koncentracija natrijuma kod starijih i pacijenata sa cirozom treba da bude češće (videti odeljke 4.8 i 4.9). Svaka terapija diuretikom može izazvati hiponatremiju, ponekad sa veoma ozbiljnim posledicama. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzacione metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovog efekta su neznatni.

Koncentracije kalijuma

Gubitak kalijuma sa hipokalemijom predstavlja glavni rizik kod upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika-sličnih tiazidima. Rizik od nastanka smanjene koncentracije kalijuma ($< 3,4 \text{ mmol/L}$) treba sprečiti u nekim visoko rizičnim populacijama, kao što su starije i/ili slabo uhranjene osobe, bilo da uzimaju više lekova ili ne, pacijenti sa cirozom praćenom edemom i ascitesom, pacijenti sa koronarnom bolešću i pacijenti sa insuficijencijom srca.

U ovim slučajevima hipokalemija povećava srčanu toksičnost kardi toničnih glikozida i rizik od pojave poremećaja srčanog ritma.

Kod osoba sa produženim QT intervalom takođe postoji rizik od tih pojava, bez obzira na uzrok koji može biti kongenitalan ili jatrogen. Hipokalemija, kao i bradikardija, deluju kao faktori koji favorizuju početak teških poremećaja ritma, posebno *torsade de pointes*, koji može biti smrtonosan.

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

Ako se utvrde male koncentracije kalijuma, potrebno ih je korigovati.

Koncentracije kalcijuma

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

Glukoza u krvi

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

Mokraćna kiselina

Verovatnoća za pojavu napada gihta može biti povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom.

Bubrežna funkcija i diuretici

Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidima su potpuno efektivni jedino kada je bubrežna funkcija očuvana ili samo blago oštećena (koncentracije kreatinina manje od približno 25 mg/L, odnosno 220 mikromol/L za odrasle).

Kod starijih osoba, koncentracije kreatinina u plazmi treba da budu prilagođene, uzimajući u obzir starost, telesnu masu i pol pacijenta prema *Cockcroft*-ovoj formuli:

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

Parametri: starost izražena u godinama

telesna masa u kg

koncentracija kreatinina u plazmi u mikromol/L.

Ova formula je pogodna za starije muškarce i treba je adaptirati za žene množenjem rezultata sa 0,85.

Hipovolemija koja je rezultat gubitka vode i natrijuma izazvanih diureticima na početku terapije, izaziva smanjenje glomerularne filtracije. Rezultat može biti povećanje koncentracije uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija ne predstavlja neželjenu posledicu kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ali može da pogorša već postojeće oštećenje funkcije bubrega.

Sportisti

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

Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida, lekovi koji mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja dovodi do prolazne kratkovidosti i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Ukoliko se ne leči, akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je da se obustavi primena leka što je brže moguće. Brzo medicinsko ili hirurško lečenje treba uzeti u obzir ako je intraokularni pritisak i dalje nekontrolisan. U faktore rizika za razvoj glaukoma zatvorenog ugla može biti uključena istorija alergija na sulfonamide ili penicilin.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Zajedničke za perindopril i indapamid

Istovremena upotreba koja se ne preporučuje

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

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju

- **Baklofen:** potencira antihipertenzivno dejstvo. Pratiti krvni pritisak i prilagoditi doze antihipertenziva ako je potrebno.
- **Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu ≥ 3 g/dan):** kada se ACE inhibitori upotrebljavaju istovremeno sa NSAIL (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje bubrežne funkcije, uključujući i moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju i povećanja koncentracija kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa prethodno oštećenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, naročito kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i razmotriti potrebu za praćenjem bubrežne funkcije nakon započinjanja istovremene terapije i periodično, nakon toga.

Istovremena upotreba koja zahteva izvesnu pažnju

- **Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklični), neuroleptici:** povećanje antihipertenzivnog dejstva i povećanje rizika od ortostatske hipotenzije (aditivno dejstvo).

Za perindopril

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

Lekovi koji izazivaju hiperkalemiju

Neki lekovi ili terapijske grupe mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, NSAIL, heparini, imunosupresivni lekovi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od nastanka hiperkalemije.

Istovremena upotreba je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)

- **Aliskiren:** kod dijabetičara ili pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i povećanja smrtnosti.
- **Ekstrakorporalne terapije:** ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama poput dijalize ili hemofiltracije sa određenim membranama visoke propustljivosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine sa dekstran sulfatom usled povećanog rizika od teške anafilaktoidne reakcije (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, treba razmotriti upotrebu drugačijih tipova dijaliznih membrana ili drugih grupa antihipertenzivnih lekova.
- **Sakubitril/valsartan:** istovremena upotreba perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana, pošto je istovremena inhibicija neprilizina i ACE može povećati rizik od nastanka angioedema. Sakubitril/valsartan se ne smeju započinjati dok se ne navrši 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navrši 36 sati nakon poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena upotreba koja se ne preporučuje

- **Aliskiren:** kod pacijenata, osim dijabetičara ili pacijenata sa oštećenim bubrežima, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (videti odeljak 4.4).
- **Istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorima angiotenzinskih receptora:** prijavljeno je u literaturi da je kod pacijenata sa utvrđenom aterosklerotskom bolešću, srčanom insuficijencijom ili sa dijabetesom sa oštećenjem ciljnih organa, istovremena terapija inhibitorom ACE i blokatorom angiotenzinskih receptora povezana sa povećanom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa upotrebom jednog leka koji deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruku blokadu (npr. kombinovanjem ACE inhibitora sa antagonistom receptora angiotenzina II) treba ograničiti na pojedinačno definisane slučajeve sa detaljnim praćenjem bubrežne funkcije, koncentracija kalijuma i krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).
- **Estramustin:** rizik od povećanih neželjenih dejstava, kao što je angioneurotski edem (angioedem).
- **Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):** pacijenti koji istovremeno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećani rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).
- **Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid), kalijum (soli):** hiperkalemija (potencijalno smrtonosna), naročito kada je povezana sa oštećenjem funkcije bubrega (aditivna hiperkalemijska dejstva). Kombinacija perindoprila sa prethodno pomenutim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ukoliko je istovremena upotreba ipak indikovana, lekove bi trebalo koristiti uz povećani oprez i sa čestim kontolisanjem koncentracija kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona u srčanjoj insuficijenciji, videti odeljak „Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju”.

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju

- **Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici):** epidemiološke studije su ukazale da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog dejstva na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od pojave hipoglikemije. Čini se da je ova pojava verovatnija tokom prvih nedelja primene kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.
- **Diuretici koji ne štede kalijum:** pacijenti koji uzimaju diuretike, naročito oni sa deplecijom tečnosti i/ili elektrolita, mogu doživeti izrazito smanjenje u krvnom pritisku nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost nastanka hipotenzivnog dejstva se može smanjiti prekidom terapije diuretikom, povećanjem volumena ili unosa soli pre započinjanja terapije malim i progresivnim dozama perindoprila.
Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodna terapija diureticima dovela do deplecije elektrolita/tečnosti, mora se prekinuti terapija diuretikom pre započinjanja terapije ACE inhibitorom, u tom slučaju se diuretik koji ne šteti kalijum može kasnije ponovo uvesti ili se ACE inhibitor mora započeti u maloj dozi i zatim progresivno povećavati. Kod kongestivne srčane insuficijencije lečene diureticima, ACE inhibitor treba započeti u veoma malim dozama, po mogućstvu nakon smanjenja doze primenjenog diuretika koji ne šteti kalijum. U svakom slučaju se mora pratiti funkcija bubrega (koncentracije kreatinina) tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.
- **Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):** eplerenon ili spironolakton u dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i sa malim dozama ACE inhibitora: u terapiji srčane insuficijencije NYHA klase II-IV sa ejakcionom frakcijom <40%, pacijenti koji su prethodno bili na terapiji sa ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, pod rizikom su od pojave hipokalemije, potencijalno smrtonosne, naročito kod nepoštovanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije. Pre započinjanja terapije ovom kombinacijom, potrebno je potvrditi odsustvo hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega. Pažljivo praćenje kalemije i kreatinemije je preporučeno tokom prvog meseca terapije, jednom nedeljno na početku, a kasnije jednom mesečno.
- **Racekadotril:** poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) izazivaju angioedem. Rizik od nastanka može biti povećan u slučaju istovremene upotrebe sa racekadotrilom (lek koji se koristi u terapiji akutne dijareje).
- **mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** pacijenti na istovremenoj terapiji sa mTOR inhibitorima mogu imati povećani rizik od razvoja angioedema (videti odeljak 4.4).

Istovremena upotreba koja zahteva izvesnu pažnju

- **Antihipertenzivni lekovi vazodilatatori:** istovremena upotreba ovih lekova može povećati hipotenzivno dejstvo perindoprila. Istovremena upotreba sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima, može dovesti do daljeg sniženja krvnog pritiska.
- **Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid:** istovremena primena sa ACE inhibitorima može povećati rizik od nastanka leukopenije (videti odeljak 4.4).
- **Anestetici:** ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno dejstvo nekih anestetika (videti odeljak 4.4).
- **Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):** povećani rizik od nastanka angioedema, usled smanjenja aktivnosti dipeptil peptidaze IV (DPP-IV) usled primene gliptina, kod pacijenata lečenih ACE inhibitorom.
- **Simptomimetici:** simptomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.
- **Soli zlata:** nitritoidne reakcije (simptomi koji uključuju nalete crvenila po licu praćene osećajem vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko prijavljivane kod pacijenata na istovremenoj terapiji injektabilnim zlatom (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorom, uključujući i perindopril.

Za indapamid

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju

- **Lekovi koji izazivaju torsades de pointes:** zbog rizika od hipokalemije, indapamid treba davati uz oprez u kombinaciji sa lekovima koji izazivaju *torsades de pointes*, kao što su antiaritmici klase IA (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid); antiaritmici klase III (amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol); neki neuroleptici (hlorpomazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), ostali

antipsihotici (pimozid); druge supstance kao što je bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija malih koncentracija kalijuma i korekcija ako je neophodno: praćenje QT intervala.

- **Lekovi koji smanjuju koncentraciju kalijuma:** amfotericin B (i.v. primena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primena), tetrakosaktid, stimulantni laksativi: povećan rizik od hipokalemije (aditivno dejstvo). Pratiti koncentracije kalijuma i korigovati ako je neophodno; naročito je potrebno obratiti posebnu pažnju u slučaju terapije sa digitalisom. Treba koristiti nestimulantne laksative.
- **Preparati digitalisa:** male koncentracije kalijuma potenciraju toksično dejstvo digitalisa. Treba pratiti koncentracije kalijuma i EKG, i ako je neophodno, ponovo razmotriti terapiju.
- **Alopurinol:** istovremena terapija sa indapamidom može povećati učestalost reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Istovremena upotreba koja zahteva izvesnu pažnju

- **Diuretici koji štede kalijum (amilorid, spironolakton, triamteren):** iako je racionalna kombinacija korisna kod nekih pacijenata, hipokalemija ili hiperkalemija (naročito kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ili dijabetesom) se i dalje može razviti. Potrebno je pratiti koncentracije kalijuma u plazmi i EKG, i po potrebi ponovo razmotriti terapiju.
- **Metformin:** laktatna acidoza usled primene metformina izazvana mogućom funkcionalnom bubrežnom insuficijencijom vezanom za upotrebu diuretika i posebno za diuretike Henleove petlje. Ne koristiti metformin kada su koncentracije kreatinina u plazmi veće od 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.
- **Kontrastna sredstva koja sadrže jod:** u slučajevima dehidracije izazvane diureticima postoji povećani rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se koriste velike doze kontrastnih sredstava koja sadrže jod. Treba izvršiti rehidraciju pre primene kontrastnih sredstava koja sadrže jod.
- **Kalcijum (soli):** rizik od povećanja koncentracija kalcijuma zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.
- **Ciklosporin, takrolimus:** rizik od povećanja koncentracija kreatinina bez promena u koncentraciji ciklosporina u cirkulaciji, čak i kada nema gubitka soli i vode.
- **Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemska primena):** smanjeno je antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode pod dejstvom kortikosteroida).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Na osnovu podataka o delovanju pojedinačnih komponenti ovog leka na trudnoću i laktaciju, upotreba leka Prexanil Combi se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće.

Lek Prexanil Combi je kontraindikovano tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Lek Prexanil Combi je kontraindikovano tokom dojenja. Potrebno je doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Prexanil Combi, uzimajući pritom u obzir važnost terapije za majku.

Trudnoća

U vezi sa perindoprilom

**Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4).
Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).**

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak, ali i malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću, treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, čiji utvrđeni bezbednosni profil omogućava upotrebu u trudnoći. Kada se trudnoća potvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ako je moguće, preći na drugu terapiju.

Upotreba ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće dovodi do fetotoksičnosti kod ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporeno okoštavanje kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

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

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

U vezi sa indapamidom

Nema podataka ili su podaci o upotrebi indapamida kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Produžena izloženost tiazidima u toku trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i usporavanje rasta.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, preporučuje se da se izbegava upotreba indapamida tokom trudnoće.

Dojenje

Lek Prexanil Combi je kontraindikovano tokom dojenja.

U vezi sa perindoprilom

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

U vezi sa indapamidom

Ne postoji dovoljno podataka u vezi sa izlučivanjem indapamida/njegovih metabolita u majčino mleko. Može doći do pojave preosetljivosti na sulfonamidske derivate i hipokalemije. Rizik po novorođenče/odojče se ne može isključiti.

Indapamid je srodan tiazidnim diureticima koji su udruženi sa smanjenjem ili čak supresijom laktacije kada se primenjuju tokom dojenja.

Indapamid je kontraindikovano tokom dojenja.

Plodnost

U vezi sa perindoprilom i indapamidom

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale uticaj na plodnost kod ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Ne očekuje se uticaj na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U vezi sa perindoprilom, indapamidom i lekom Prexanil Combi

Nijedna od ove dve aktivne supstance, pojedinačno ili kombinovane u leku Prexanil Combi, nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata može doći do individualnih reakcija usled pojave niskog krvnog pritiska, posebno na početku terapije ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

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

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Upotreba perindoprila inhibira renin-angiotenzin-aldosteron osovinu i teži da smanji gubitak kalijuma izazvan indapamidom. 4% pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom od 5 mg perindopril-arginina i 1,25 mg indapamida, iskusilo je hipokalemiju (koncentracija kalijuma < 3,4 mmol/L).

Najčeća prijavljena neželjena reakcija su:

- u vezi sa perindoprilom: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, oštećenje vida, vertigo, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispnea, abdominalni bol, konstipacija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi u mišićima i astenija.
- u vezi sa indapamidom: reakcije preosetljivosti, uglavnom dermatološke, kod osoba sa predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularne osipe.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su uočena tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinške upotrebe i klasifikovana prema učestalosti:

- čeoma česta ($\geq 1/10$);
- česta ($\geq 1/100$, < 1/10);
- povremena ($\geq 1/1000$, < 1/100);
- retka ($\geq 1/10000$, < 1/1000);
- veoma retka (< 1/10000);
- nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

| MedDRA klasa sistema organa | Neželjena dejstva | Učestalost | |
|--|--|-------------|-------------|
| | | Perindopril | Indapamid |
| Infekcije i infestacije | Rinitis | Veoma retka | - |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Eozinofilija | Povremena* | - |
| | Agranulocitoza (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | Veoma retka |
| | Aplastična anemija | - | Veoma retka |
| | Pancitopenija | Veoma retka | - |
| | Leukopenija | Veoma retka | Veoma retka |
| | Neutropenija (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | - |
| | Hemolitička anemija | Veoma retka | Veoma retka |
| Thrombocitopenija (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | Veoma retka | |
| Poremećaji imunskog sistema | Preosetljivost (reakcije, uglavnom dermatološke, kod osoba sa predispozicijom ka alergijskim i astmatičnim reakcijama) | - | Česta |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5) | Povremena* | - |
| | Hiperkalemija, reverzibilna po prestanku upotrebe (videti odeljak 4.4) | Povremena* | - |
| | Hiponatremija (videti odeljak 4.4) | Povremena* | Nepoznata |
| | Hiperkalcemija | - | Veoma retka |
| | Deplecija kalijuma sa hipokalemijom, naročito ozbiljna kod izvesnih visokorizičnih populacija (videti odeljak 4.4) | - | Nepoznata |
| Psihijatrijski poremećaji | Promena raspoloženja | Povremena | - |
| | Poremećaj sna | Povremena | - |
| | Konfuzija | Veoma retka | - |

| | | | |
|--|--|-------------|-------------|
| Poremećaji nervnog sistema | Vrtoglavica | Česta | - |
| | Glavobolja | Česta | Retka |
| | Parestezija | Česta | Retka |
| | Disgeuzija | Česta | - |
| | Somnolencija | Povremena* | - |
| | Sinkopa | Povremena* | Nepoznata |
| | Moždani udar, najverovatnije kao posledica izražene hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | - |
| | Mogućnost nastanka hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (videti odeljke 4.3 i 4.4) | - | Nepoznata |
| Poremećaji oka | Oštećenje vida | Česta | Nepoznata |
| | Kratkovidost (videti odeljak 4.4) | - | Nepoznata |
| | Zamućen vid | - | Nepoznata |
| Poremećaji uha i labirinta | Vertigo | Česta | Retka |
| | Tinitus | Česta | - |
| Kardiološki poremećaji | Palpitacije | Povremena* | - |
| | Tahikardija | Povremena* | - |
| | Angina pektoris (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | - |
| | Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijalnu fibrilaciju) | Veoma retka | Veoma retka |
| | Infarkt miokarda, najverovatnije kao posledica izražene hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | - |
| | <i>Torsade de pointes</i> (potencijalno smrtonosne) (videti odeljke 4.4 i 4.5) | - | Nepoznata |
| Vaskularni poremećaji | Hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4) | Česta | Veoma retka |
| | Vaskulitis | Povremena* | - |
| | <i>Raynaud-ov</i> fenomen | Nepoznata | - |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Kašalj (videti odeljak 4.4) | Česta | - |
| | Dispnea | Česta | - |
| | Bronhospazam | Povremena | - |
| | Eozinofilna pneumonija | Veoma retka | - |
| Gastrointestinalni poremećaji | Bol u abdomenu | Česta | - |
| | Konstipacija | Česta | Retka |
| | Dijareja | Česta | - |
| | Dispepsija | Česta | - |
| | Mučnina | Česta | Retka |
| | Povraćanje | Česta | Povremena |
| | Suva usta | Povremena | Retka |
| | Pankreatitis | Veoma retka | Veoma retka |
| Hepatobilijarni poremećaji | Hepatitis (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | Nepoznata |
| | Poremećaj funkcije jetre | - | Veoma retka |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Pruritus | Česta | - |
| | Osip | Česta | - |
| | Makulopapularni osip | - | Česta |
| | Urtikarija (videti odeljak 4.4) | Povremena | Veoma retka |
| | Angioedem (videti odeljak 4.4) | Povremena | Veoma retka |
| | Purpura | - | Povremena |
| | Hiperhidroza | Povremena | - |
| | Fotosenzitivna reakcija | Povremena* | Nepoznata |
| | Pemfigoid | Povremena* | - |
| | Pogoršanje psorijaze | Retka* | - |
| | <i>Erythema multiforme</i> | Veoma retka | - |
| | Toksična epidermalna nekroliza | - | Veoma retka |
| | <i>Stevens Johnson-ov</i> sindrom | - | Veoma retka |
| Poremećaji mišićno- | Grčevi u mišićima | Česta | - |

| | | | |
|---|---|-------------|-------------|
| koštanog sistema i vezivnog tkiva | Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminovanog eritemskog lupusa | - | Nepoznata |
| | Artralgija | Povremena* | - |
| | Mialgija | Povremena* | - |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | Bubrežna insuficijencija | Povremena | - |
| | Akutna bubrežna insuficijencija | Veoma retka | Veoma retka |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Eretilna disfunkcija | Povremena | - |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Astenija | Česta | - |
| | Bol u grudima | Povremena* | - |
| | Osećaj slabosti | Povremena* | - |
| | Periferni edem | Povremena* | - |
| | Pireksija | Povremena* | - |
| | Zamor | - | Retka |
| Ispitivanja | Povećana koncentracija uree u krvi | Povremena* | - |
| | Povećana koncentracija kreatinina u krvi | Povremena* | - |
| | Povećana koncentracija bilirubina u krvi | Retka | - |
| | Povećane vrednosti enzima jetre | Retka | Nepoznata |
| | Smanjena koncentracija hemoglobina i smanjena vrednost hematokrita (videti odeljak 4.4) | Veoma retka | - |
| | Povećane koncentracije glukoze u krvi | - | Nepoznata |
| | Povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi | - | Nepoznata |
| Produžen QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.5) | - | Nepoznata | |
| Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije | Padovi | Povremena* | - |

* Učestalost je izračunata na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja za neželjene događaje zabeležene iz spontanijh prijava.

Slučajevi SIADH (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) su prijavljivani sa drugim ACE inhibitorima. SIADH se može smatrati kao veoma retka ali moguća komplikacija povezana sa terapijom ACE inhibitorima, uključujući i perindopril.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najverovatnija neželjena reakcija u slučajevima predoziranja je hipotenzija, ponekad udružena sa mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može

progredirati do anurije (izazvana hipovolemijom). Mogu se javiti poremećaji vode i elektrolita (male koncentracije natrijuma, male koncentracije kalijuma).

Terapija

Prva mera koju treba preduzeti je brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavažom i/ili primenom aktivnog uglja, zatim uspostaviti balans vode i elektrolita u specijalizovanim centrima dok se ne vrate na normalne vrednosti.

Ako se javi izražena hipotenzija, ovo stanje treba tretirati stavljanjem pacijenta u ležeći položaj sa glavom naniže. Ako je neophodno, može se intravenskom infuzijom dati izotonični fiziološki rastvor ili se može primeniti neka od drugih metoda za povećanje volumena.

Perindoprilat, aktivni oblik perindoprila, može se ukloniti dijalizom (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C09BA04

Lek Prexanil Combi je kombinacija perindoprila (u obliku soli perindopril-arginina), koji je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima i indapamida, hlorosulfamoidnog diuretika. Njegove farmakološke osobine potiču od svake komponente uzete ponaosob, sa dodatkom onih koje su nastale aditivnim sinergističkim dejstvom ove dve komponente leka kada se one kombinuju.

Mehanizam dejstva

Vezano za lek Prexanil Combi

Lek Prexanil Combi dovodi do aditivnog sinergizma u antihipertenzivnom dejstvu dve komponente.

Vezano za perindopril

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

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

Antihipertenzivno dejstvo perindoprila se takođe ispoljava kod pacijenata sa malim ili normalnim koncentracijama renina.

Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti su neaktivni.

Perindopril smanjuje srčani rad:

- preko vazodilatatornog dejstva na vene, verovatno izazvanog promenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje prethodnog opterećenja (engl. *pre-load*),
- preko smanjenja ukupnog perifernog otpora: smanjenje naknadnog opterećenja (engl. *after-load*).

Studije sprovedene na pacijentima sa insuficijencijom srca su pokazale:

- smanjenje pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,

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

Rezultati testa opterećenja su takođe pokazali poboljšanje.

Vezano za indapamid

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

Farmakodinamska dejstva

Vezano za lek Prexanil Combi

Bez obzira na godine starosti, lek Prexanil Combi kod hipertenzivnih pacijenata ispoljava dozno-zavisno antihipertenzivno dejstvo na dijastolni i sistolni arterijski pritisak, i u ležećem ili uspravnom položaju. Ovo antihipertenzivno dejstvo traje 24 sata. Smanjenje krvnog pritiska se postiže za manje od 1 meseca, bez tahifilakse; prekid terapije nema povratni efekat. Tokom kliničkih studija, istovremena primena perindopрила i indapamida je izazvala antihipertenzivna dejstva sinergističke prirode, u odnosu na svaku komponentu primenjenu pojedinačno.

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

U PICXEL studiji, hipertenzivni pacijenti sa LVH (definisano kao indeks mase leve komore (engl. *left ventricular mass index*, LVMI) >120 g/m² kod muškaraca i >100 g/m² kod žena) su randomizovani na terapiju perindopril terc-butilaminom/indapamidom u dozi od 2 mg/0,625 mg (što odgovara 2,5 mg perindopril-arginina i 0,625 mg indapamida) ili enalaprilom u dozi od 10 mg jednom dnevno, za lečenje tokom godinu dana. Doza je prilagođena vrednostima krvnog pritiska na kontrolama, do 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 10 mg perindopril-arginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo 34% ispitanika je ostalo na terapiji sa 2 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 2,5 mg perindopril-arginina) i 0,625 mg indapamida (u odnosu na 20% na dozi sa 10 mg enalapрила).

Na kraju terapije, LVMI je značajno više smanjen u grupi lečenoj kombinacijom perindopril/indapamid ($-10,1$ g/m²) nego u grupi na enalaprilu ($-1,1$ g/m²) kod svih randomizovanih populacija pacijenata. Razlika između grupa u promeni LVMI je bila $-8,3$ (95% CI $(-11,5; -5,0)$, $p<0,0001$).

Bolji efekat na LVMI je postignut većim dozama kombinacije perindopril/indapamid od već predviđenih za kombinacije 2,5 mg perindopril-arginina/0,625 mg indapamida i 5 mg perindopril-arginina/1,25 mg indapamida.

U pogledu krvnog pritiska, procenjena srednja međugrupna razlika u randomizovanoj populaciji je bila $-5,8$ mmHg (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p<0,0001$) za sistolni krvni pritisak i $-2,3$ mmHg (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p=0,0004$) za dijastolni krvni pritisak, u korist grupe na terapiji kombinacijom perindopril/indapamid.

Vezano za perindopril

Perindopril je efikasan u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene ili teške. Sniženje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska je uočena i u ležećem i u uspravnom položaju.

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

Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertujućeg enzima posle 24 sata, približno 80%. Kod pacijenata sa terapijskim odgovorom na lek, normalizacija krvnog pritiska se postiže posle jednog meseca i održava se bez tahifilaksije. Obustava terapije nema povratno dejstvo na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorne osobine i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, koriguje histomorfometrijske promene u rezistentnim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije leve komore. Ako je neophodno, dodavanje tiazidnih diuretika dovodi do aditivnog sinergizma. Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koja nastaje kod primene samog diuretika.

Vežano za indapamid

Indapamid, primenjen kao monoterapija, ima antihipertenzivno dejstvo koje traje 24 sata. Ovo dejstvo se javlja pri dozama u kojima su diuretičke osobine minimalne.

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

Indapamid smanjuje hipertrofiju leve komore.

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

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

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

ONTARGET je studija sprovedena na pacijentima sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u istoriji bolesti ili sa dijabetes melitusom tipa 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem ciljnog organa.

VA NEPHRON-D je bila studija na pacijentima sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajna povoljna dejstva na bubrežni i/ili kardiovaskularni ishod i smrtnost, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom.

Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

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

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

Upotreba u pedijatrijskoj populaciji

Ne postoje dostupni podaci za upotrebu leka Prexanil Combi kod dece.

5.2. Farmakokinetički podaci

Vežano za Prexanil Combi

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

Vezano za perindopril

Resorpcija i bioraspoloživost

Nakon oralne upotrebe, perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1 sata. Poluvreme eliminacije iz plazme je 1 sat.

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Perindopril je prolek. Dvadeset i sedam procenata datog perindoprila dospeva u cirkulaciju kao aktivni metabolit perindoprilat. Pored perindoprilata, perindopril daje pet neaktivnih metabolita. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se postiže posle 3 do 4 sata.

Eliminacija

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

Stariji

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pacijenti na dijalizi

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

Ciroza

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

Vezano za indapamid

Resorpcija

Indapamid se brzo i potpuno resorbuje iz digestivnog trakta.

Maksimalna koncentracija u plazmi kod ljudi se postiže za oko 1 sat posle oralne primene leka.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je 79%.

Biotransformacija i eliminacija

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom farmakokinetika je nepromenjena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kombinacija perindopрила i indapamida ima blago povećanu toksičnost u odnosu na pojedinačne komponente. Izgleda da bubrežne promene nisu značajne kod pacova. Međutim, kombinacija izaziva gastrointestinalnu toksičnost kod pasa i izgleda da toksični efekti na majkama mogu biti pojačani kod pacova (u poređenju sa perindoprilom). Međutim, ova neželjena dejstva su pokazana u doznim nivoima koji odgovaraju veoma visokoj granici bezbednosti, odnosno u dozama većim od onih koje se koriste u terapiji. Pretkliničke studije odvojeno sprovedene sa perindoprilom i indapamidom nisu pokazale genotoksični ili karcinogeni potencijal. Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksičnosti ili teratogenost i plodnost nije bila umanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Laktoza, monohidrat;

Magnezijum-stearat (E470B);

Maltodekstrin;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551);

Natrijum-skrobglikolat (tip A).

Film obloga

Glicerol (E422);

Hipromeloza (E464);

Makrogol 6000;

Magnezijum-stearat (E470B);

Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u dobro zatvorenom kontejneru, radi zaštite od vlage.

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je kontejner za tablete od polipropilena sa regulatorom protoka od polietilena niske gustine i zatvaračem od polietilena niske gustine sa integrisanim desikantom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 kontejner za tablete (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.
Milutina Milankovića 11a, Beograd – Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02333-19-001

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

Datum prve dozvole: 02.10.2009.
Datum poslednje obnove dozvole: 26.03.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2020.