

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prexanil® Combi HD, 10 mg/2,5 mg, film tablete

INN: perindopril/indapamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,79 mg perindopрила) i 2,5 mg indapamida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna film tableta sadrži 142,66 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle film tablete, bele boje

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Prexanil Combi HD je indikovano za primenu kao supstituciona terapija u lečenju esencijalne hipertenzije kod odraslih pacijenata, čiji je krvni pritisak kontrolisan perindoprilom i indapamidom, datim istovremeno i u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Posebne populacije

Starije osobe (videti odeljak 4.4)

Kod starijih osoba, koncentracija kreatinina u plazmi mora da bude prilagođena godinama, telesnoj masi i polu. Terapija se može započeti ako je bubrežna funkcija očuvana i posle razmatranja odgovora krvnog pritiska na terapiju.

Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4)

Kod teškog i umerenog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 60 mL/min), terapija je kontraindikovana. Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje čestu kontrolu kreatinina i kalijuma.

Oštećenje 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 perindopрила/indapamida kod dece i adolescenata nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Lek Prexanil Combi HD ne treba primenjivati kod dece i adolescenata.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Za perindopril:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili neki drugi ACE inhibitor;
- angioedem (*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 HD 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 odelje 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 i umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 60 mL/min);
- hepatička encefalopatija;
- teško oštećenje funkcije jetre;
- hipokalemija;
- kao opšte pravilo, nije preporučljiva kombinacija ovog leka sa lekovima koji nemaju antiaritmjsko dejstvo, a koji izazivaju *torsades de pointes* (videti odeljak 4.5);
- dojenje (videti odeljak 4.6).

Za lek Prexanil Combi HD:

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

Zbog nedovoljnog terapijskog iskustva, lek Prexanil Combi HD 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 perindopрила 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 angiotenzin II receptora 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 angiotenzin II receptora 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 lekara specijaliste i uz redovno pažljivo praćenje bubrežne funkcije, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum
Kombinacija perindopрила 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, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom ovih faktora koji mogu da dovedu do komplikacija, posebno ukoliko već postoji oštećenje bubrežne funkcije. Kod nekih od ovih pacijenata su se razvile ozbiljne infekcije gde u nekoliko slučajeva nije došlo do odgovora na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril koristi kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima treba objasniti 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 terapija perindoprilom se momentalno prekida i treba sprovesti odgovarajuće praćenje sve dok se simptomi ne povuku, pre otpuštanja pacijenta. U slučajevima kada edem zahvati samo lice i usne, otok se obično povlači bez terapije, mada se antihistaminici mogu primeniti za ublažavanje 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, pa odmah treba primeniti odgovarajuću terapiju, koja može uključivati supkutanu primenu rastvora epinefrina 1 : 1000 (0,3 mL do 0,5 mL) i/ili mere za osiguranje prohodnosti disajnih puteva.

Prijavljeno je da je učestalost nastanka angioedema kod pacijenata crne rase koji su na terapiji ACE inhibitorima veća u odnosu na pacijente koji nisu crne rase.

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

Retko je prijavljivan intestinalni angioedem kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Ovi pacijenti simptome opisuju kao bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); ponekad se javlja bez prethodnog oticanja lica i sa normalnim vrednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnostikuje procedurama koje uključuju CT abdomena, ultrazvuk abdomena ili u toku operacije, a simptomi se povlače po ukidanju 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.

Kombinacija perindopрила sa sakubitriлом/valsartanom je kontraindikovana usled povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.3). Sakubitriл/valsartan se ne sme uključivati dok se ne navrši 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindopрила. Ukoliko se terapija sa sakubitriлом/valsartanom prekine, terapija perindopрилом se ne sme započinjati dok se ne navrši 36 sati nakon poslednje doze sakubitriла/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 perindopрилом.

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 ili bez respiratornog poremećaja) (videti odeljak 4.5).

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Bilo je izolovanih izveštaja o pacijentima koji su imali produžene, životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije dok su primali ACE inhibitore, i to tokom terapije 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 su se izbegavale privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije su prijavljene kod pacijenata na hemodijalizi membranama visoke propustljivosti (npr. AN 69®), 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

Upotrebu ACE inhibitora ne treba započinjati u toku trudnoće. Ukoliko se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti, 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 to desi, 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 pojavi reakcija fotosenzitivnosti u toku terapije, preporučuje se prekid terapije. Ukoliko je neophodno ponovo započeti primenu diuretika, potrebno je zaštititi one delove kože koji su izloženi sunčevoj svetlosti ili veštačkom UVA zračenju.

Mere opreza pri upotrebi leka

Zajedničke za perindopril i indapamid

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

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

Upotreba ovog leka se ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežne arterije ili stenozе arterije jedinog funkcionalnog bubrega.

Hipotenzija i gubitak vode i elektrolita

Postoji rizik od iznenadne hipotenzije pri već postojećem manjku natrijuma u krvi (uglavnom kod osoba sa stenozom bubrežne arterije). Iz tog razloga treba sistemski ispitati sve kliničke znake koji ukazuju na elektrolitni disbalans i dehidrataciju, 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, ili smanjenom dozom ili samo sa jednom od komponenata leka.

Koncentracije kalijuma

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

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Prexanil Combi HD 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 (23mg) 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 ACE inhibitorima prekine. Treba razmotriti jatrogenu etiologiju u slučaju pojave ovog simptoma. Ako, ipak, postoji razlog za propisivanje inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, nastavak terapije može biti razmotren.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i podnošljivost perindopрила kod dece i adolescenata, samog ili u kombinaciji, još 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 ili produžena terapija diureticima) kod pacijenata čiji je krvni pritisak inicijalno bio nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivne insuficijencije srca ili ciroze sa edemom i ascitesom.

Blokiranje ovog sistema inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, tako može izazvati, posebno u vreme prve primene 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, ovo može biti akutno i sa promenljivim vremenom nastanka. U ovakvim slučajevima, terapiju tada treba započeti manjim dozama i postepeno ih povećavati.

Starije osobe

Pre početka terapije treba ispitati funkciju bubrega i koncentracije kalijuma u krvi. Početnu dozu leka treba zatim postepeno prilagođavati prema postignutom sniženju krvnog pritiska, posebno u slučajevima gubitka vode i elektrolita, da bi se izbegao iznenadni nastanak hipotenzije.

Ateroskleroza

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

Renovaskularna hipertenzija

Terapija za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Ipak, ACE inhibitori mogu biti korisni kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju korektivnu hiruršku intervenciju ili se ne mogu podvrgnuti takvom zahvatu.

Terapija lekom Prexanil Combi HD nije odgovarajuća za pacijente sa potvrđenom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije, zato što, u ovim slučajevima, terapiju treba započeti u manjim dozama i u bolničkim uslovima.

Srčani zastoj/teška srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen), terapija lekom Prexanil Combi HD nije odgovarajuća u ovom slučaju pošto terapiju treba započeti 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 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, verovatno zbog česte pojave stanja niskih vrednosti renina kod pripadnika crne rase sa povišenim krvnim pritiskom.

Hirurške intervencije/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu izazvati hipotenziju pri primeni anestezije, posebno kada primenjeni anestetik ima hipotenzivni potencijal.

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

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 bila povezana sa sindromom koji počinje sa 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 hepatičkih enzima u toku terapije ACE inhibitorima, treba prestati sa upotrebom ACE inhibitora, i te pacijente treba adekvatno medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

Hiperkalemija

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, uočeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika koji dovode do hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje bubrežne funkcije, starosnu dob (stariji od 70 godina), *diabetes mellitus*, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), supleme kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum; ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lekove koji povećavaju koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparini, kotrimoksazol – poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol, drugi ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, 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 so koje sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, može dovesti do značajnog povećanja koncentracija kalijuma u serumu. Hiperkalemija može prouzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Ukoliko je istovremena upotreba gorenavedenih lekova i suplemenata neophodna, treba je sprovoditi uz veliki oprez i često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Za indapamid:

Balans vode i elektrolita

Koncentracije natrijuma

Koncentraciju natrijuma treba odrediti pre početka terapije, a zatim u redovnim intervalima. Smanjenje koncentracija natrijuma u početku može biti asimptomatsko pa je neophodno redovno praćenje. Kontrolisanje koncentracija natrijuma kod starijih pacijenata 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 kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovog efekta su neznatni.

Koncentracije kalijuma

Gubitak kalijuma sa hipokalemijom predstavlja veliki 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, kakve su starije osobe i/ili slabo uhranjene osobe, bilo da one 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 kardiotioničnih glikozida i rizik od poremećaja srčanog ritma.

Pacijenti sa produženim QT intervalom su takođe pod rizikom, bilo da je produžen QT interval kongenitalnog ili jatrogenog porekla.

Hipokalemija, kao i bradikardija, deluje kao faktor koji favorizuje početak teških poremećaja srčanog ritma, posebno *torsade de pointes*, koji mogu biti smrtonosni.

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, neophodno 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 u potpunosti 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, koncentraciju kreatinina u plazmi treba prilagoditi tako da se uzima u obzir starost, telesna masa i pol pacijenta prema *Cockcroft*-ovoj formuli:

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

pri čemu je: starost izražena u godinama

telesna masa izražena u kg

koncentracija kreatinina u plazmi izražen u mikromol/L.

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

Hipovolemija, koja je posledica gubitaka vode i natrijuma izazvanih diureticima na početku lečenja, izaziva smanjenje glomerularne filtracije. Rezultat može biti povećanje koncentracije uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija ne uzrokuje neželjene posledice kod pacijenata sa očuvanom 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 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 su prijavljeni tokom istovremene upotrebe litijuma sa ACE inhibitorima.

Upotreba kombinacije perindopрила sa indapamidom uz litijum se ne preporučuje, ali ukoliko se upotreba ove kombinacije pokaže kao neophodna, treba pažljivo pratiti koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju

Baklofen

Potencira antihipertenzivno dejstvo.

Kontrola krvnog pritiska i prilagođavanje doze antihipertenziva ako je neophodno.

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

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 upotreba ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega, kao i do povećanja koncentracija kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Ovu kombinaciju lekova treba primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati, a treba razmotriti i praćenje bubrežne funkcije nakon započinjanja istovremene terapije, i periodično nakon toga.

Istovremena upotreba koja zahteva izvesnu pažnju

Imipraminu slični antidepressivi (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 angiotenzin II receptora 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 hiperkalijemiju

Neki lekovi ili terapijske grupe mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, inhibitori ACE, antagonisti angiotenzin-II receptora, 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 visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine 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 klasa antihipertenzivnih lekova.

Sakubitril/valsartan

Istovremena upotreba perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana, pošto je istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE može povećati rizik od nastanka angioedema. Sakubitril/valsartan se ne smeju započinjati dok se na navršši 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navršši 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 kardiovaskularnog morbiditeta i povećanaj 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 angiotenzin II receptora) treba ograničiti na pojedinačno definisane slučajeve sa detaljnim praćenjem bubrežne funkcije, koncentracije 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 perindopрила sa prethodno pomenutim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ukoliko je istovremena upotreba ipak indikovana, lekove treba koristiti uz povećani oprez i sa čestim kontolisanjem kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona u srčanoj 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 perindopрила.

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 štedi 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 štedi 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 povećan rizik od razvoja angioedema (videti odeljak 4.4).

Istovremena upotreba koja zahteva izvesnu pažnju

Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori

Istovremena upotreba ovih lekova može povećati hipotenzivno dejstvo perindopрила. 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 anestetičkih lekova (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.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi koji uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su u ređim slučajevima prijavljivane kod pacijenata na istovremenoj terapiji zlatom u injekcijama (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorom, uključujući perindopril.

Za indapamid:

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju

Lekovi koji izazivaju torsades de pointes

Zbog rizika od hipokalemije, indapamid treba davati uz oprez kada se koristi zajedno 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 (hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid); butirofenoni (droperidol, haloperidol); ostali neuroleptici (pimozid); druge supstance kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija malih koncentracija kalijuma i korekcija ako je neophodno: praćenje QT intervala.

Lekovi koji smanjuju koncentraciju kalijuma

Amfotericin B (i.v. primena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primena), tetrakosaktid, stimulantni laksativi: povećavaju rizik od hipokalemije (aditivno dejstvo). Neophodno je praćenje koncentracija kalijuma i korekcija ako je neophodno; potrebno je obratiti posebnu pažnju pri upotrebi sa digitalisom. Treba koristiti nestimulantne laksative.

Preparati digitalisa

Mala koncentracija kalijuma potencira 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, uzrokovana je mogućom funkcionalnom bubrežnom insuficijencijom vezanom za diuretike 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 uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se koriste velike doze kontrastnih sredstava koja sadrže jod. Treba sprovoditi 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 promene 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 u ovoj kombinaciji, vezano za trudnoću i dojenje:

Lek Prexanil Combi HD se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće.

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

Lek Prexanil Combi HD je kontraindikovano tokom dojenja. Potrebno je doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Prexanil Combi HD, 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 je bezbednosni profil utvrđen da omogućava upotrebu u trudnoći. Kada je trudnoća potvrđena, terapiju ACE inhibitorima treba prekinuti istog trenutka, i ako je moguće, preći na alternativnu terapiju.

Upotreba ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra dovodi do fetotoksičnosti kod ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, smanjeno okoštavanje 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 fetusa.

Odojčad 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 pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

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

Dojenje

Lek Prexanil Combi HD je kontraindikovano u toku dojenja.

U vezi sa perindoprilom:

Obzirom da nema raspoloživih podataka o upotrebi perindoprila tokom dojenja, upotreba perindoprila se ne preporučuje tokom dojenja, već bi trebalo izabrati alternativnu terapiju sa lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, naročito tokom dojenja novorođenčeta ili preveremeno 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, 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

Za perindopril, indapamid i Prexanil Combi HD:

Nijedna od ove dve aktivne supstance, pojedinačno ili kombinovane u leku Prexanil Combi HD, 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 rezultat toga, može biti smanjena sposobnost pacijenta da upravlja vozilom ili rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbedonosnog profila

Upotreba perindoprila inhibira renin-angiotenzin-aldosteron osovinu i teži da smanji gubitak kalijuma izazvan indapamidom. Kod 6% pacijenata koji su bili na terapiji kombinacijom od 10 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida, došlo je do pojave hipokalemije (koncentracija kalijuma < 3,4 mmol/L).

Najčešća prijavljene neželjene reakcije 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 zabeležena tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinške primene i razvrstana su prema učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa organa	14istema	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
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retka	Veoma retka	
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost (reakcije, uglavnom dermatološke, kod osoba sa predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije)	-	Česta
Poremećaji metabolizma i ishrane		Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 and 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 and 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, aatrijalnu 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 and 4.5)	-	Nepoznata
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4)	Česta	Veoma retka
	Vaskulitis	Povremena*	-
	<i>Raynaud</i> -ov 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</i> -ov sindrom	-	Veoma retka
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Česta	-
	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

Prve mere koje treba preduzeti su brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavezom i/ili primenom aktivnog uglja, zatim uspostaviti balans vode i elektrolita u specijalizovanim centrima dok se ne vrate na normalu.

Ako se javi izražena hipotenzija, ovo 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 HD je kombinacija perindoprila (u obliku perindopril-arginina), koji je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima i indapamida, hlorosulfamoilnog diuretika. Njegove farmakološke osobine potiču od svake komponente uzete ponaosob, sa dodatkom onih osobina koje su nastale aditivnim sinergističkim dejstvom obe komponente leka, kada se one kombinuju.

Mehanizam dejstva

Za perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktornu supstancu. Dodatno, enzim stimuliše sekreciju aldosterona iz 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 prevashodnim dejstvom na vaskularno korito u mišićima i bubrezima, koje nije praćeno retencijom soli i vode, ni refleksnom tahikardijom pri hroničnoj terapiji.

Antihipertenzivno dejstvo perindoprila se takođe javlja 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, takođe, pokazuju poboljšanje.

Za indapamid:

Indapamid je derivat sulfonamida sa indolskim prstenom, farmakološki srodan sa tiazidnom grupom diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. To povećava izlučivanje natrijuma i hlorida u urin, i u manjoj meri, izlučivanje kalijuma i magnezijuma, pri čemu se povećava ukupno izlučivanje urina, što je praćeno antihipertenzivnim dejstvom.

Farmakodinamska dejstva

Za Prexanil Combi HD:

Bez obzira na godine starosti, lek Prexanil Combi HD kod hipertenzivnih pacijenata ispoljava dozno-zavisno antihipertenzivno dejstvo na dijastolni i sistolni arterijski pritisak u ležećem ili stojećem položaju.

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 (definisana kao indeks mase leve komore (engl. *left ventricular mass index*, LVMI) >120 g/m² kod muškaraca i >100g/m² kod žena) su randomizovani ili na terapiju 2 mg perindopril terc-butilamina (što je ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina) /0,625 mg indapamida ili na terapiju 10 mg enalaprila jednom dnevno, tokom godinu dana. Doza je prilagođavana u odnosu na kontrolu krvnog pritiska, do 8 mg perindopril terc-butilamina (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalaprila jednom dnevno. Samo 34% ispitanika je ostalo na dozi od 2 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina)/0,625 mg indapamida (u odnosu na 20% na dozi od 10 mg enalaprila).

Na kraju terapije, LVMI se značajno više smanjio u grupi lečenoj kombinacijom perindopril/indapamid (-10,1 g/m²) nego u grupi lečenoj enalaprilom (-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 dozama od 8 mg perindopрила (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina)/2,5 mg indapamida.

Što se tiče krvnog pritiska, procenjene srednje razlike između grupa u randomizovanoj populaciji su bile -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p<0,0001) za sistolni krvni pritisak i -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p=0,0004) za dijastolni krvni pritisak, u korist grupe na terapiji kombinacijom perindopril/indapamid.

Za perindopril:

Perindopril pokazuje dejstvo u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene ili teške. Sniženje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska nastaje i u ležećem i stojećem 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 arterijama u kojima postoji otpor 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.

Za indapamid:

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

Njegovo antihipertenzivno dejstvo je proporcionalno poboljšanju arterijske komplijanse i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju leve komore.

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

Dalje je pokazano da, kod pacijenata sa hipertenzijom kratkog, umerenog 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 o dvostrukoj blokadi sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

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

ONTARGET je studija sprovedena na pacijentima sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u 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 mortalitet, dok je uočen povećan rizik za nastanak hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

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

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je studija koja je bila dizajnirana tako da se ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili sa obe. Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika za nastanak neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brojčano

mного 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 prijavljene u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo.

Upotreba u pedijatrijskoj populaciji

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Za Prexanil Combi HD:

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

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 perindoprila iz plazme je 1 sat.

Unos hrane smanjuje konverziju perindoprila u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, pa so perindoprilarginin treba uzimati oralno u pojedinačnoj dnevnoj dozi ujutru pre obroka.

Distribucija

Volumen distribucije je približno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, 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.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

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: hepatski klirens osnovnog molekula je smanjen na polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Za indapamid:

Resorpcija

Indapamid se brzo i potpuno resorbuje iz digestivnog trakta. Maksimalna koncentracija u plazmi se kod ljudi postiže za oko jedan 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. Put eliminacije je uglavnom urinom (70% doze) i fecesom (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom farmakokinetika je nepromenjena.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Kombinacija perindoprila i indapamida ima blago povećanu toksičnost u odnosu na pojedinačne komponente. Izgleda da bubrežne promene nisu značajne kod pacova. Međutim, ova kombinacija izaziva gastrointestinalnu toksičnost kod pasa i izgleda da toksični efekti na majkama mogu biti pojačani kod pacova, bez teratogenog dejstva.

Međutim, ova neželjena dejstva su pokazana pri dozama koje su na granici bezbedne primene, odnosno u dozama većim od onih koje se koriste u terapiji.

Za perindopril:

U studijama hronične toksičnosti pri oralnoj primeni (kod pacova i majmuna), ciljni organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjima.

Ni u *in vitro*, ni u *in vivo* studijama nije primećeno mutageno dejstvo.

Studije reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, kunići i majmuni) ne pokazuju znake embriotoksičnosti, ni teratogenosti. Međutim, pokazano je da ACE inhibitori, kao grupa, ispoljavaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj koji rezultira fetalnom smrću i kongenitalnim efektima na glodare i kuniće: bubrežne lezije i povećani peri i postnatalni mortalitet. Plodnost je ostala očuvana i kod mužjaka i kod ženki pacova.

U dugotrajnim ispitivanjima na pacovima i miševima nije zabeležena karcinogenost.

Za indapamid:

Najveće doze koje su oralno primenjivane različitim životinjskim vrstama (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) su pokazale egzacerbaciju diuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja pri studijama akutne toksičnosti indapamida primenjenog intravenski ili intraperitonealno su bili povezani sa farmakološkim dejstvom indapamida, odnosno javile su se bradipneja i periferna vazodilatacija.

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

U ispitivanjima, indapamid nije pokazao mutagena i karcinogena svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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 primenljivo.

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: 515-01-01597-19-001

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

Datum prve dozvole: 06.08.2014.
Datum poslednje obnove dozvole: 06.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.