Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pinorcor 8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg sadrži 8 mg perindopril-*tert*-butilamina (što odgovara 6,67 mg perindoprila) i 2,5 mg indapamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Pinorcor 8 mg/2,5 mg tablete su bijele do prljavo bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete ravne s obje strane promjera oko 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pinorcor 8 mg/2,5 mg je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije kod bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom perindoprila i indapamida u istoj dozi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Jedna tableta lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg dnevno kao pojedinačna doza, po mogućnosti ujutro, prije obroka.

Posebne populacije
Starije osobe (vidjeti dio 4.4)
Kod starijih bolesnika, vrijednost razine kreatinina u plazmi se mora prilagoditi ovisno o dobi, tjelesnoj težini i spolu. Stariji bolesnici se mogu liječiti ako je funkcija bubrega uredna i nakon razmatranja odgovora krvnog tlaka na liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4)
U bolesnika s teškim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min), liječenje je kontraindicirano.
Uobičajeno liječničko praćenje obuhvatit će učestalo praćenje vrijednosti kreatinina i kalija.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2)
Kod teškog oštećenja funkcije jetre, liječenje je kontraindicirano.
U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, dozu ne treba prilagođavati.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg nisu još utvrđeni kod djece i adolescenata. Nema dostupnih podataka. Pinorcor 8 mg/2,5 mg se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene
Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Povezano s perindoprilom:
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koji drugi ACE-inhibitor,
- povijest pojave angioedema (Quinckeov edem) povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4),
- hereditarni / idiopatski angioedem,
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6),
- istodobna primjena lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1),
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Primjena lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5),
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5),
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

Povezano s indapamidom:
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koje druge sulfonamide,
- teško i umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min),
- hepatična encefalopatija,
- teško oštećenje jetre,
- hipokalijemija.

Povezano s lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg:
- preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog nedostatka dostatnog terapijskog iskustva, Pinorcor 8 mg/2,5 mg se ne smije primjenjivati u:
- bolesnika na dijalizi,
- bolesnika s neliječenim dekompenziranim zatajenjem srca.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Zajedničko za perindopril i indapamid

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

Povezano s perindoprilom

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Lijekovi koji štede kalij, suplementi kalija ili nadomjesci soli koji sadržavaju kalij
Kombinacija perindoprila i lijekova koji štede kalij, suplementi kalija ili nadomjesci soli koji sadržavaju kalij općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija
Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija zabilježene su u bolesnika koji primaju ACE-inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril treba primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, kod imunosupresivne terapije, liječenja s alopurinolom ili prokainamidom ili kod kombinacije ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je prisutno postojeće oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se takvim bolesnicima daje perindopril, savjetuje se periodični nadzor broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

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

Preosjetljivost/angioedem
Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima treba odmah obustaviti primjenu perindoprila, a bolesnika pratiti na odgovarajući način kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma prije otpuštanja bolesnika. U onim slučajevima kada je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.
Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Kada oteknuće zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, stoga treba odmah pružiti prvu pomoć. Ona obuhvaća supkutanu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti zračnih puteva.
Zabilježeno je da bolesnici crne rase koji primaju ACE inhibitore imaju veću učestalost pojave angioedema u usporedbi s bolesnicima ostalih rasa.
Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema kod primanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).
Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko kod bolesnika liječenih s ACE inhibitorima. Ovi bolesnici osjećali su bolove u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnosticirao postupcima uključujući CT snimanje abdomena, ultrazvuk, te pri operativnom zahvatu, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije s ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem se treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Istodobna primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenje racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije
Zabilježeni su izolirani slučajevi bolesnika koji su doživjeli produljene životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije, koji su uzimali ACE inhibitore tijekom liječenja desenzibilizacijom s otrovom opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u alergičnih bolesnika liječenih desenzibilizacijom, a izbjegavati u onih podvrgnutih imunoterapiji otrovom. Međutim, ove reakcije mogu se izbjeći privremenom obustavom ACE inhibitora najmanje 24 sata prije liječenja kod bolesnika koji trebaju i terapiju ACE inhibitorima i desenzibilizaciju.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)
Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih po život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran-sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi
Anafilaktoidne reakcije zabilježene su kod bolesnika dijaliziranih s visokopropusnim membranama (npr. AN 69®) i istodobno liječenih s ACE inhibitorom. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti uporabu drugačije vrste dijalitičke membrane ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

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

Trudnoća
Terapija s ACE-inhibitorima se ne smije započinjati za vrijeme trudnoće. Osim kada se kontinuirana primjena ACE-inhibitora smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba promijeniti terapiju na alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima mora se odmah prekinuti, i, ako je moguće, početi s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

<u>Povezano s indapamidom</u>

Hepatična encefalopatija
Kada je funkcija jetre oštećena, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, osobito u slučajevima neuravnoteženosti elektrolita, uzrokovati hepatičnu encefalopatiju koja može preći u hepatičnu komu. Ako se ona pojavi treba odmah prekinuti uzimanje diuretika.

Fotosenzitivnost
Opisani su slučajevi fotosenzitivnih reakcija vezani uz primjenu tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ukoliko se reakcija fotosenzibilnosti javi tijekom primjene lijeka, preporučuje se prekid liječenja. No, ako je neophodno ponovno započinjanje liječenja diuretikom, preporuka je zaštiti dijelove kože izložene suncu ili umjetnim UVA-zrakama.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Mjere opreza pri uporabi

Zajedničko za perindopril i indapamid

Oštećenje funkcije bubrega
U slučaju teškog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) liječenje je kontraindicirano.
Kod nekih hipertenzivnih bolesnika bez prethodno postojećih bubrežnih lezija i kod kojih bubrežne krvne pretrage pokazuju funkcionalnu insuficijenciju bubrega, liječenje treba prekinuti i ponovno početi s niskom dozom ili sa samo jednim sastojkom.
Kod ovih bolesnika uobičajeno medicinsko praćenje obuhvaćati će učestalu kontrolu kalija i kreatinina nakon dva tjedna liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tijekom terapijskog stabilizacijskog perioda. Zatajenje bubrega zabilježeno je većinom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležećim zatajenjem bubrega uključujući stenozu bubrežne arterije.
Lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenoze bubrežne arterije ili kod jednog funkcionalnog bubrega.

Hipotenzija i manjak vode i elektrolita
Pri već postojećem manjku natrija (u prvom redu u bolesnika sa suženjem bubrežne arterije) postoji rizik od iznenadne hipotenzije. Stoga se treba obaviti sustavno testiranje na kliničke znakove deplecije vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti s interkurentnom epizodom proljeva ili povraćanja. U takvih bolesnika treba provoditi redovitu kontrolu razine elektrolita u plazmi.
Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije fiziološke otopine.
Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Nakon ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može ponovno početi ili sa smanjenom dozom ili samo s jednim sastojkom.

Razina kalija
Kombinacija perindoprila i indapamida ne sprečava nastanak hipokalijemije, posebno u dijabetičara ili u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Kao i pri primjeni ostalih antihipertenzivnih lijekova u kombinaciji s diuretikom, potreban je redovit nadzor razine serumskog kalija.

Pinorcor 8 mg/2,5 mg sadrži laktozu
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Razina natrija
Pinorcor 8 mg/2,5 mg sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Povezano s perindoprilom

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

Pedijatrijska populacija
Djelotvornost i podnošljivost primjene perindoprila u monoterapiji ili u kombinaciji, kod djece i adolescenata, nisu još utvrđeni.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučaju srčane insuficijencije, manjka vode i elektrolita itd.)
Uočena je znatna stimulacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron posebno tijekom znatne deplecije vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili produžena diuretička terapija), u bolesnika čiji je krvni tlak na početku nizak, u slučajevima stenoze bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemom i ascitesom.
Stoga blokiranje ovog sistema s inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima može uzrokovati, posebno u vrijeme prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenadan pad krvnog tlaka i/ili povećanje razina kreatinina u plazmi, pokazujući funkcionalnu renalnu insuficijenciju. Povremeno ona može biti akutna, iako rijetka te s varijabilnim vremenom do početka.
U takvim slučajevima liječenje treba započeti nižom dozom te ju postepeno povećavati.

Starije osobe
Bubrežnu funkciju i razine kalija treba ispitati prije početka liječenja. Početna se doza zatim prilagođava ovisno o učinku antihipertenzivnog liječenja, posebno u slučajevima deplecije vode i elektrolita, s ciljem izbjegavanja iznenadnog nastupa hipotenzije.

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

Renovaskularna hipertenzija
Terapija za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Pored toga, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu biti korisni kod bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.
Liječenje lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg nije prikladno u bolesnika s potvrđenom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije budući da liječenje treba započeti u bolničkom okruženju i pri dozi nižoj od one u Pinorcor 8 mg/2,5 mg.

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

Bolesnici s dijabetesom
U bolesnika s dijabetesom ovisnim o inzulinu (spontana sklonost povišenim vrijednostima kalija) liječenje lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg nije prikladno jer se liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom.
Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara koji su prethodno liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom, tj. tijekom prvog mjeseca liječenja s ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

Etničke razlike
Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, i perindopril se može pokazati manje učinkovitim u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, moguće zbog veće prevalencije stanja niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji pripadnika crne rase.

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

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija
ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika sa opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke.

Zatajenje jetre
U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Hiperkalijemija
Povišene razine kalija u serumu uočene su u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju bolesnike s insuficijencijom bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, dobi (> 70 godina), dijabetesom melitusom, interkurentnim događajima, posebno s dehidracijom, akutnom srčanom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom te istodobnom uporabom diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid, itd.), uporabom dodataka kalija ili nadomjestka soli koji sadržava kalij; ili obuhvaćaju bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem kalija u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, poznato još kao trimetoprim/sulfametoksazol, drugi ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, acetilsalicilna kiselina > 3 g/dan, COX-2 inhibitori, te neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora.
Uporaba dodataka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij posebno kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može dovesti do značajnog povećanja serumskog kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. Ako se procijeni da je istodobna primjena gore navedenih lijekova potrebna, oni se moraju primjenjivati s oprezom i učestalim kontroliranjem kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

<u>Povezano s indapamidom</u>

Ravnoteža vode i elektrolita
Razine natrija
Razinu natrija treba odrediti prije početka liječenja i zatim u redovitim razmacima. Sniženje razine natrija na početku može biti asimptomatsko pa je važna redovita provjera. Određivanje razine mora biti učestalije u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Svako liječenje diureticima može izazvati sniženje razine natrija koje može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom mogu biti odgovorne za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka je blagi.

Razine kalija
Deplecija kalija s hipokalijemijom predstavlja glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalijemije. Rizik pojave sniženih razina kalija (< 3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih skupina kao što su starije osobe i/ili pothranjeni ispitanici, bilo da uzimaju ili ne uzimaju više lijekova, cirotični bolesnici sa cirozom te razvijenim edemom i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca.
Kod takvih slučajeva hipokalijemija povećava kardijalnu toksičnost srčanih glikozida i rizik pojave poremećaja srčanog ritma.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Kod bolesnika koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju faktor za nastup teških poremećaja ritma, posebno *torsades de pointes*, što može biti i fatalno.
U svim je slučajevima potrebno učestalije određivanje razine kalija. Prvo mjerenje razina kalija u krvi treba obaviti tijekom prvog tjedna liječenja.
Ako se utvrde niske razine kalija, potrebno ih je korigirati. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razine kalcija
Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Znatno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

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

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

Mokraćna kiselina
Kod hiperuricemičnih bolesnika povećana je sklonost napadima gihta.

Bubrežna funkcija i diuretici
Tiazidni diuretici i diuretici srodni tiazidima u potpunosti su učinkoviti jedino kad je bubrežna funkcija uredna ili samo blago oštećena (razina kreatinina manja od približno 25 mg/l odnosno 220 mikromola/l za odrasle osobe).
Kod starijih osoba vrijednost razina kreatinina u plazmi treba se podesiti tako da se u obzir uzme dob, tjelesna težina i spol bolesnika prema Cockroftovoj formuli:

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

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

Ova je formula prikladna za starije muške osobe, i treba se prilagoditi ženama množenjem rezultata sa 0,85.
Hipovolemija, nastala zbog gubitka vode i natrija koja je uzrokovana diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može uzrokovati povećanje razine ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija ne uzrokuje posljedice kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, međutim može pogoršati prethodno postojeće oštećenje bubrega.

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

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta
Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratičnu reakciju koja dovodi do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili penicilin.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zajedničko za perindopril i indapamid

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

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

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost
Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklici), neuroleptici: Povećani antihipertenzivni učinak i povećani rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

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

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema
Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotrila, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju
Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povisuju pojavu hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini,

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprima i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Aliskiren: Kod bolesnika s dijabetesom ili oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.
Izvantjelesno liječenje: Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje
Aliskiren: Kod bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti (vidjeti dio 4.4).
Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora: U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora kod bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s brižnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).
Estramustin: Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).
Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid), kalij (soli): Hiperkalijemija (moguće životno ugrožavajuća), osobito povezana s oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio „Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost".

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost
Antidijabetici (inzulin, peroralni hipoglikemijski lijekovi): Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.
Diuretici koji ne štede kalij: U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućnost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindoprila, koje se potom povećavaju.
U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne štedi kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne štedi kalij.
Kod svih bolesnika, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatinina).
Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton): Sa eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora:
U liječenju srčanog zatajenja II. do IV. stupnja (NYHA) s ejekcijskom frakcijom <40% kod bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova.
Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.
Preporučuje se pomno praćenje kalijemije i kreatininemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost
Antihipertenzivi i vazodilatatori: Pri istodobnoj primjeni s tim lijekovima može se povećati hipotenzijski učinak perindoprila. Pri istodobnoj primjeni s nitroglicerinom i ostalim nitratima, ili ostalim vazodilatatorima, krvni se tlak može još više sniziti.
Alopurinol, citostatici i imunosupresivi, sustavni kortikosteroidi, ili prokainamid: Istodobna primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika pojave leukopenije (vidjeti dio 4.4).
Anestetici: ACE-inhibitori mogu povećati hipotenzivne učinke određenih anestetika (vidjeti dio 4.4).
Simpatomimetici: Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzijske učinke ACE inhibitora.
Soli zlata: nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene u bolesnika na terapiji s injektibilnim zlatom (natrij-aurotiomalat) i kod istodobne terapije ACE inhibitorima uključujući perindopril.

<u>Povezano s indapamidom</u>

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost
Lijekovi koji izazivaju *torsades de pointes*: Zbog rizika pojave hipokalijemije, indapamid se mora primjenjivati s oprezom kada se koristi s lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* kao što su, ali nisu ograničeni na:
- antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol),
- neki antipsihotici:
  - fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
  - benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
  - butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol),
  - drugi antipsihotici (npr. pimozid),
  - drugi lijekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin).

Prevenciju niskih razina kalija i korekciju razina treba obaviti ako je potrebno: praćenje QT intervala.
Lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju: amfotericin B (i.v. primjena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primjena), tetrakosaktid, stimulirajući laksativi: povećan rizik pojave niskih razina kalija (aditivni učinak). Praćenje razina kalija i njihovu korekciju treba obaviti ako je to potrebno; posebna pozornost potrebna je u slučajevima liječenja s digitalisom. Trebaju se primjenjivati nestimulativni laksativi.
Preparati digitalisa: Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa. Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija u krvnoj plazmi, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja.
Alopurinol: Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost
Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren): Dok su racionalne kombinacije u nekih bolesnika korisne, mogu se ipak pojaviti hipokalijemija ili hiperkalijemija (pogotovo u bolesnika s bubrežnim zatajenjem ili šećernom bolešću). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG, i ako je potrebno, revidirati liječenje.
Metformin: Laktatna acidoza zbog metformina uzrokovana je mogućom insuficijencijom bubrežne funkcije koja je povezana s diureticima te osobito s diureticima Henleove petlje. Ne smije se primjenjivati metformin kada razina kreatinina u plazmi premašuje 15 mg/l (135 mikromola/l) kod muškaraca i 12 mg/l (110 mikromola/l) kod žena.
Jodirano kontrastno sredstvo: U slučajevima dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećani rizik pojave akutne renalne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva. Rehidracija se treba obaviti prije primjene jodirane komponente.
Kalcij (soli): Rizik od povećanih razina kalcija zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.
Ciklosporin, takrolimus: Rizik od povećanih razina kreatinina bez promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i ako ne postoji deplecija vode i soli.
Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemska primjena): Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje soli i vode izazvano kortikosteroidima).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Primjena lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Povezano s perindoprilom

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

Epidemiološki dokaz o riziku pojave teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim, malo povećanje rizika ne može se isključiti. Osim kada se kontinuirana terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću mora se promijeniti terapija u alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je utvrđeni sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je to prikladno, treba započeti alternativnu terapiju.
Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje.
Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti na hipotenziju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Povezano s indapamidom

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme kod majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati feto-placentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.
Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).
Kao mjeru opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu indapamida tijekom trudnoće.

Dojenje

Primjena lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg se ne preporučuje tijekom dojenja.

Povezano s perindoprilom

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju utvrđen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito kod novorođenčadi i nedonoščadi.

Povezano s indapamidom

Nedostaju podaci o izlučivanju indapamida/metabolita u majčinom mlijeku. Moguća je i pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida ili hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.
Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji su povezani sa smanjenjem, čak i prestankom izlučivanja mlijeka tijekom dojenja.

Primjena indapamida se ne preporučuje tijekom dojenja.

Plodnost

Zajedničko za perindopril i indapamid

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ove dvije djelatne tvari, zasebno ili u fiksnoj kombinaciji Pinorcor 8 mg/2,5 mg, nemaju utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, ali se kod pojedinih bolesnika mogu javiti reakcije povezane s niskim krvnim tlakom, osobito na početku liječenja ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima.

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Primjena perindoprila inhibira renin-angiotenzin-aldosteron os i pokazuje tendenciju k smanjivanju gubitka kalija koji je uzrokovao indapamid. Kod šest posto bolesnika koji se liječe lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg javila se hipokalijemija (razina kalija < 3,4 mmol/l).

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Najčešće prijavljene nuspojave su:

- za perindopril: omaglica, glavobolja, parestezije, disgeuzija, poremećaji vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, bolovi u abdomenu, konstipacija, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, spazam mišića i astenija.
- za indapamid: hipokalijemija, reakcije preosjetljivosti, u prvom redu kožne u osoba s predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularni osip.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka na tržište, koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

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

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

	Mogući nastanak hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Miopija (vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato
	Efuzija žilnice	-	Nepoznato
	Zamućen vid	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često	-
	Vrtoglavica	Često	Rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-
	Tahikardija	Manje često*	-
	Angina pektoris (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atrija)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Torsade de pointes (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom) (vidjeti dio 4.4)	Često	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Manje često*	-
	Navale crvenila	Rijetko*	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj (vidjeti dio 4.4)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Bronhospazam	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Rijetko
	Proljev	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Rijetko
	Povraćanje	Često	Manje često
	Suhoća usta	Manje često	Rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Abnormalna funkcija jetre	-	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-
	Osip	Često	-
	Osip makulopapularni	-	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko
	Angioedem (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko
	Purpura	-	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	-
	Reakcije fotoosjetljivosti	Manje često*	Nepoznato
	Pemfigoid	Manje često*	-
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko
Poremećaji	Spazam mišića	Često	Nepoznato
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Manje često*	-
	Mialgija	Manje često*	Nepoznato
	Slabost mišića	-	Nepoznato
	Rabdomioliza	-	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Zatajenje bubrega	Manje često	Vrlo rijetko
	Anurija/oligurija	Rijetko*	-
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Erektilna disfunkcija	Manje često	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	-
	Bol u prsima	Manje često*	-
	Opće loše stanje	Manje često*	-
	Periferni edemi	Manje često*	-
	Pireksija	Manje često*	-
	Umor	-	Rijetko
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u plazmi	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u plazmi	Manje često*	-
	Porast vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko	-
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato
	Hemoglobin snižen i hematokrit snižen (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Porast vrijednosti glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Porast vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Manje često*	-

*Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanih prijava

Opis odabranih nuspojava

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Liječenje
Prve mjere koje se moraju poduzeti sastoje se od brzog eliminiranja progutanog proizvoda gastričnom lavažom i/ili primjenom aktivnog ugljena, a zatim od nadoknade tekućine i elektrolita u specijaliziranom centru dok se ne vrate u normalu.
Ako se javi izrazita hipotenzija, bolesnika treba postaviti u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno, može se intravenski dati fiziološka otopina ili primijeniti neka druga mjera za povećanje volumena.
Perindoprilat, djelatni oblik perindoprila, moguće je dijalizirati (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Pinorcor 8 mg/2,5 mg je kombinacija soli perindopril-*tert*-butilamina, inhibitora konvertaze angiotenzina, i indapamida, klorosulfamoilnog diuretika. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz onih od svake komponente zasebno, pored onih zbog ukupnog sinergijskog djelovanja dva lijeka u kombinaciji.

Mehanizam djelovanja

Povezano s perindoprilom
Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, tvar za vazokonstrikciju; nadalje, enzim stimulira izlučivanje aldosterona iz adrenalnog korteksa te stimulira raspadanje bradikinina, tvari s vazodilatacijskim djelovanjem, u inaktivne heptapeptide.
Ovo rezultira:
- smanjenjem izlučivanja aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi jer aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupne periferne otpornosti s prvenstvenim djelovanjem na vaskularni sustav u mišiću i bubregu, bez popratnog zadržavanja soli i vode ili refleksne tahikardije, kod kroničnog liječenja.

Antihipertenzivni učinak perindoprila postoji također u bolesnika s niskom i normalnom koncentracijom renina.
Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita perindoprilata. Drugi metaboliti nisu aktivni.
Perindopril smanjuje rad srca:
- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje volumnog opterećenja,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora: smanjenje tlačnog opterećenja.

Ispitivanja provedena u bolesnika s insuficijencijom srca pokazala su:
- smanjenje tlakova punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Poboljšanje je zapaženo i u testu opterećenja.

Povezano s indapamidom
Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan skupini tiazidnih diuretika.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. On povećava izlučivanje natrija i klorida u urinu i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Farmakodinamički učinci

Povezano s lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg
Kod hipertenzivnih bolesnika, bez obzira na dob, Pinorcor 8 mg/2,5 mg pokazuje antihipertenzivni učinak ovisan o dozi na dijastolički i sistolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju.
PICXEL, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo aktivno kontrolirano ispitivanje utvrdilo je na ehokardiografiji učinak kombinacije perindoprila/indapamida na LVH (hipertrofija lijevog ventrikula) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.
U ispitivanju PICXEL, hipertenzivni bolesnici s LVH (definiran kao maseni indeks lijevog ventrikula (LVMI) > 120 g/m² kod muškaraca i > 100 g/m² kod žena) bili su randomizirani za perindopril-*tert*-butilamin od 2 mg (ekvivalentan 2,5 mg perindoprilargininu)/indapamid 0,625 mg ili za enalapril 10 mg jednom dnevno za liječenje tijekom jedne godine. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog tlaka, do 8 mg perindopril-*tert*-butilamina (ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalaprila jednom dnevno. Samo je 34% ispitanika ostalo na terapiji s 2 mg perindopril-*tert*-butilaminom (ekvivalentno 2,5 mg perindoprilarginina)/indapamid 0,625 mg (u odnosu na 20% s 10 mg enalaprila).
Na kraju liječenja, LVMI se znatno smanjio kod skupine liječene s perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m²) nego u skupini liječenoj enalaprilom (-1,1 g/m²) u cijeloj randomiziranoj populaciji bolesnika. Razlika između skupina u promjeni LVMI bila je -8,3 (95% interval pouzdanosti (-11,5, -5,0), p < 0,0001).
Bolji učinak na LVMI postignut je s dozom perindoprila od 8 mg (ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina)/indapamid 2,5 mg.
Vezano za vrijednosti krvnog tlaka, procijenjena razlika srednje vrijednosti između skupina bila je -5,8 mmHg (95% interval pouzdanosti (-7,9, -3,7), p< 0,0001) za sistolički tlak te -2,3 mmHg (95% interval pouzdanosti (-3,6, -0,9), p= 0,0004) za dijastolički tlak sa prednošću kombinacije perindopril/indapamid.

Povezano s perindoprilom
Perindopril je učinkovit pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj i teškoj. Snižava sistolički i dijastolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju.
Antihipertenzivna aktivnost nakon pojedinačne doze maksimalna je između 4 i 6 sati i održava se preko 24 sata.
Na kraju 24-satnog razdoblja postoji visoki stupanj rezidualne blokade konvertaze angiotenzina od oko 80%.
Kod bolesnika koji reagiraju na liječenje normalizacija arterijskog tlaka postiže se tijekom prvoga mjeseca i održava bez tahifilaksije.
Ustezanje liječenja nema povratni učinak na hipertenziju.
Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, ispravlja histomorfometričke promjene u otpornim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije lijeve klijetke.
U slučaju potrebe, dodatak tiazidnog diuretika djeluje aditivno sinergistički.
Kombinacija inhibitora konvertaze angiotenzina s tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalijemije povezane s primjenom samog diuretika.

Povezano s indapamidom
Indapamid u monoterapiji ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj se učinak javlja kod doza pri kojima je diuretički učinak minimalan.
Njegov je antihipertenzivni učinak proporcionalan poboljšanju rastezljivosti arterija i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog žilnog otpora.
Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Kad se prekorači doza tiazidnog ili tiazidima srodnog diuretika, antihipertenzivni učinak se dalje ne povećava, ali se pojačavaju nuspojave. Ako liječenje nije učinkovito, ne treba povećavati dozu.
Osim toga, dokazano je da indapamid u hipertenzivnih bolesnika kratkoročno, srednjoročno ni dugoročno:

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):
Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Pinorcor 8 mg/2,5 mg u djece.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Povezano s lijekom Pinorcor 8 mg/2,5 mg
Primjena perindoprila i indapamida u kombinaciji ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u odnosu na njihovu pojedinačnu primjenu.

Povezano s perindoprilom

Apsorpcija i bioraspoloživost
Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna koncentracija postiže se unutar jednog sata. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi jedan sat.
Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril-*tert*-butilamin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Distribucija
Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vezanje perindoprilata na proteine plazme iznosi 20%, prvenstveno na konvertazu angiotenzina, ali je ovisno o koncentraciji.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Biotransformacija
Perindopril je prolijek. 27% primijenjene doze perindoprila dospijeva u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji nisu aktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se za 3 do 4 sata.

Eliminacija
Perindoprilat se eliminira u urin, a terminalno poluvrijeme nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže unutar 4 dana.

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

Posebne populacije
Starije osobe
Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

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

U slučaju dijalize
Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

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

Povezano s indapamidom

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

Distribucija
Vezanje na proteine plazme iznosi 79%.

Biotransformacija i eliminacija
Poluvrijeme eliminacije je između 14 i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovljena primjena ne dovodi do nakupljanja. Izlučuje se prvenstveno putem mokraće (70% doze) i stolice (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetika je nepromijenjena kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija perindoprila i indapamida ima lagano povećanu toksičnost od njegovih pojedinačnih komponenata. Čini se da u štakora nisu pojačani učinci na bubregu. Međutim, kombinacija lijekova stvara gastro-intestinalnu toksičnost kod psa i maternotoksičan učinak kod štakora bez teratogenog učinka.
No, ove su nuspojave zabilježene pri dozama koje su mnogo veće od primjenjivanih terapijskih doza.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Povezano s perindoprilom
Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.
Nije uočena mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro* niti *in vivo*.
Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu uputila ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No pokazalo se da su inhibitori konvertaze angiotenzina, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirođene promjene u glodavaca i kunića: uočena je pojava lezija u bubregu i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.
Dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti u štakora ni u miševa.

Povezano s indapamidom
Najveće doze koje su peroralno davane životinjama raznih vrsta (40 do 8000 puta veće od terapijskih doza) pokazale su egzacerbaciju dijuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja u ispitivanjima akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno temeljili su se na farmakološkim učincima indapamida: javila se bradipneja i periferna vazodilatacija.
Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnost ili teratogenost niti je bilo utjecaja na plodnost.
U ispitivanjima mutagenosti i kancerogenosti indapamid je imao negativna svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat

Film ovojnica:
kalcijev karbonat
izomalt
hipromeloza 6 mPas
hipromeloza 15 mPas
trigliceridi, srednje duljine lanca

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 ili 90 tableta pakiranih u oPA/A1/PVC/A1 blisteru, u kutiji.

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Hrvatska

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

HR-H-960980951

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. listopada 2026. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

HALMED
26 - 10 - 2026
ODOBRENO