SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 1,25 mg indapamida.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 1,25 mg indapamida.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija), 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

filmom obložena tableta (tableta)

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete
Crvenkastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom PIR1 na jednoj strani tablete. Promjer: oko 7,5 mm.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete
Blijedoružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom PIR2 na jednoj strani tablete. Promjer: oko 10 mm.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete
Svjetloružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom PIR3 na jednoj strani tablete. Promjer: oko 10 mm.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete
Blijedo ružičastosmeđe, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom PIR4 na jednoj strani tablete. Promjer: oko 10 mm.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka je indiciran za prevenciju velikih kardiovaskularnih događaja kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika s hiperkolesterolemijom i esencijalnom hipertenzijom u kojih su ti faktori rizika odgovarajuće kontrolirani perindoprilom/indapamidom koji se uzimaju kao dvokomponentni lijek i rosuvastatinom kao jednokomponentnom formulacijom, primijenjenim istodobno u istoj dozi kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena doza lijeka Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka je jedna tableta na dan, po mogućnosti uzeta ujutro natašte.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka nije prikladan za početak liječenja. Dozu lijeka Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka treba odrediti prema dozama pojedinih komponenti kombinacije s kojima je bolesnik kontroliran.

Ako je tijekom liječenja potrebno promijeniti dozu bilo koje djelatne tvari lijeka, potrebno je ponovno primjenjivati pojedine komponente kako bi se odredila odgovarajuća doza.

Starije osobe
Starije osobe mogu se liječiti nakon razmatranja funkcije bubrega i odgovora krvnog tlaka. Prije početka liječenja treba ispitati funkciju bubrega i razine kalija. Početna se doza zatim prilagođava prema odgovoru krvnog tlaka, posebno u slučajevima deplecije vode i elektrolita, kako bi se izbjegao iznenadni nastup hipotenzije.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) liječenje je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 60 ml/min), nije potrebno prilagođavanje doze. Uobičajeno medicinsko praćenje treba uključiti čestu kontrolu razine kreatinina i kalija.

Oštećenje funkcije jetre
Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije ili aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Nije bilo porasta sustavne izloženosti rosuvastatinu u osoba koje prema Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. No povećana sustavna izloženost zabilježena je u osoba kojima je broj bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji bio 8 i 9 (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika mora procijeniti stanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva s primjenom u osoba kojima je prema Child-Pughovoj klasifikaciji broj bodova viši od 9.

Rasa
Povećana sistemska izloženost rosuvastinu uočena je kod ispitanika azijskog porijekla (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). U tih je bolesnika kontraindicirana primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg.

Genetski polimorfizam
Poznati su specifični tipovi genetskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju
U bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).
U nekih od tih bolesnika kontraindicirana je primjena doze od 40 mg (vidjeti dio 4.3).

Istodobna terapija
Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je to moguće, treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te, po potrebi, razmotriti i privremeni prekid liječenja rosuvastatinom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s rosuvastatinom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer djelotvornost i podnošljivost primjene lijeka Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka nije utvrđena u djece i adolescenata.

Način primjene
Peroralna primjena. Tabletu treba progutati s čašom vode.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na rosuvastatin, perindopril ili neki drugi ACE inhibitor, indapamid ili na bilo koje druge sulfonamide ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- povijest pojave angioedema (Quinckeov edem) povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4).
- hereditarni ili idiopatski angioedem.
- istodobna primjena lijeka Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- hipokalemija.
- bolesnici s neliječenim dekompenziranim zatajenjem srca.
- umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) ili u bolesnika na dijalizi.
- aktivna bolest jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza i bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti.
- hepatička encefalopatija.
- bolesnici s miopatijom.
- istodobna primjena kombinacije sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).
- bolesnici koji istodobno dobivaju ciklosporin.
- trudnoća i dojenje te u žena fertilne dobi koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere.
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5).
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindicirana u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To uključuje sljedeća stanja:
- umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min)
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna anamneza mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom
- zlouporaba alkohola
- situacije u kojima može doći do povećanja razina u plazmi
- bolesnici azijskog porijekla
- istodobna primjena fibrata.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Litij
Istodobna primjena litija i kombinacije perindoprila i indapamida obično 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 kompliciraućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril treba primjenjivati s osobitim oprezom u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, kod imunosupresivne terapije, liječenja alopurinolom ili prokainamidom, ili kod kombinacije ovih kompliciraućih čimbenika, posebno ako je prisutno postojeće oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril primjenjuje u takvih bolesnika, savjetuje se periodički nadzor broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da prijave bilo koji znak infekcije (npr. grlobolju, vrućicu) (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Preosjetljivost/angioedem
Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). Ovo se može pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. U takvim slučajevima, odmah se mora prekinuti primjena perindoprila te započeti odgovarajući nadzor kako bi osigurali nestanak svih simptoma prije otpuštanja bolesnika. U slučajevima kada je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se uglavnom popravlja bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s laringealnim edemom može biti fatalan. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, što može dovesti do opstrukcije dišnih putova, potrebno je odmah primijeniti odgovarajuću terapiju, koja može uključivati supkutanu otopinu adrenalina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjere koje osiguravaju prohodnost dišnih putova.

U bolesnika crne rase koji su uzimali ACE inhibitore zabilježena je veća učestalost angioedema u usporedbi s bolesnicima drugih rasa.

Bolesnici s anamnezom angioedema nevezanog uz terapiju ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik nastanka angioedema kod primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima rijetko je zabilježen intestinalni angioedem. Ovi su bolesnici imali bol u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije prethodio angioedem lica, a razine C-1 esteraze bile su normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su obuhvaćali CT snimanje abdomena ili ultrazvuk ili prilikom operativnog zahvata, a simptomi su se povukli nakon prestanka primjene ACE inhibitora.

Intestinalni angioedem mora biti uključen u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji primaju ACE inhibitore i imaju bolove u abdomenu.

HALMED
13 - 07 - 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 drugim NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzitizacije
Postoje izolirana izvješća bolesnika u kojih su se pojavile produljene životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije pri uzimanju ACE inhibitora tijekom liječenja desenzitizacijom na otrove opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitori se moraju oprezno primjenjivati u alergičnih bolesnika liječenih desenzitizacijom te ih izbjegavati u onih koji se podvrgavaju imunoterapiji otrovima. Međutim, ove se reakcije mogu izbjeći privremenom obustavom ACE inhibitora barem 24 sata prije liječenja u bolesnika kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzitizacija.

Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze
U bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran sulfatom rijetko su nastale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije izbjegle su se privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi
Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih visokoprotočnim membranama (npr. AN 69®) i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih se bolesnika mora razmotriti primjena drugačijeg tipa dijalizne membrane ili druge skupine antihipertenziva.

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

Razine kalija
Deplecija kalija s hipokalemijom predstavlja glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima sličnih diuretika. Hipokalemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalemije. Rizik nastanka sniženih razina kalija (< 3,4 mmol/l) mora se spriječiti u nekih visoko rizičnih populacija kao što su starije i/ili pothranjene osobe, bez obzira na to uzimaju li više lijekova ili ne, bolesnici s cirozom, edemom i ascitesom, bolesnici s bolesnim srcem i bolesnici sa zatajenjem srca. U takvim slučajevima hipokalemija povećava toksičnost srčanih glikozida i rizik od aritmija. U bolesnika koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalemija, kao i bradikardija, predstavljaju faktor za nastup teških aritmija, posebno *torsades de pointes*, što može biti i fatalno.

U svim je slučajevima potrebno učestalije određivanje razine kalija. Prvo mjerenje treba obaviti tijekom prvog tjedna liječenja.

Ako se utvrde niske razine kalija, potrebno ih je korigirati. Hipokalemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.
Kombinacija perindoprila i indapamida ne prevenira pojavu hipokalemije, posebno u dijabetičara ili u bolesnika sa zatajenjem funkcije bubrega. Kao i u ostalih antihipertenzivnih lijekova u kombinaciji s diuretikom, potrebno je redovito nadziranje plazmatskih razina kalija.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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

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

Hiperkalemija
Povišene razine kalija u serumu uočene su u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju bolesnike s insuficijencijom bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, dobi (> 70 godina), dijabetesom melitusom, interkurentnim događajima, posebno s dehidracijom, akutnom srčanom dekompenzacijom i metaboličkom acidozom, te istodobnom primjenom diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uporabom dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili obuhvaćaju bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom kalija u serumu (vidjeti dio 4.5). Primjena dodataka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij, posebno u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može dovesti do značajnog porasta serumskog kalija. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ako se istodobna primjena navedenih lijekova smatra primjerenom, preporučuje se redovito praćenje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

Fotosenzitivnost
Zabilježeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti kod primjene tiazida i tiazidima sličnih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnih izvora UV zračenja.

Oštećenje funkcije bubrega
U slučajevima umjerenog do teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) liječenje je kontraindicirano (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

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

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

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

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularnog porijekla, uočena je u bolesnika liječenih višim dozama rosuvastatina, posebice dozom od 40 mg, gdje je u većini slučajeva bila prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bolesti bubrega (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava je veća za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Bubrežna funkcija i diuretici
Tiazidni diuretici i tiazidima slični diuretici potpuno su učinkoviti samo kada je funkcija bubrega normalna ili samo blago oštećena (razine kreatinina niže od približno 25 mg/l, tj. 220 µmol/l za odraslu osobu). U starijih osoba vrijednosti razina kreatinina u plazmi moraju se prilagoditi kako bi se u obzir uzela dob, težina i spol bolesnika, prema Cockroftovoj formuli:

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Cl_{cr} = (140 - dob) × tjelesna masa/0,814 × razina kreatinina u plazmi
pri čemu je:
- dob izražena u godinama,
- tjelesna masa u kg,
- razina kreatinina u plazmi u mikromolima/l.

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

Hipovolemija, nastala zbog gubitka vode i natrija uzrokovana diuretikom na početku liječenja indapamidom, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može rezultirati povećanjem razine ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna insuficijencija bubrega nema štetne posljedice u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeće oštećenje bubrega.

Hipotenzija i deplecija vode i elektrolita
Postoji rizik nastanka iznenadne hipotenzije u prisutnosti prethodno postojeće deplecije natrija (osobito u pojedinaca sa stenozom bubrežne arterije). Stoga se moraju provesti sustavna testiranja na kliničke znakove deplecije vode i elektrolita do kojih može doći uz interkurentnu epizodu proljeva ili povraćanja. U takvih se bolesnika mora provoditi redoviti nadzor razine elektrolita u plazmi.

Kod izrazite hipotenzije može biti potrebna primjena intravenske infuzije izotonične fiziološke otopine.

Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za nastavak liječenja. Nakon ponovne uspostave zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može opet započeti ili pri sniženoj dozi ili sa samo jednim sastojkom.

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili insuficijencije bubrega (u slučajevima insuficijencije srca, deplecije vode i elektrolita, itd.)
Opažena je izrazita stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, posebno tijekom znatnih deplecija vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili produženo liječenje diureticima), u bolesnika čiji je krvni tlak na početku bio nizak, u slučajevima stenoze bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemima i ascitesom.

Blokiranje ovog sustava inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima može stoga uzrokovati, osobito tijekom prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenadno sniženje krvnog tlaka i/ili povećanje razina kreatinina u plazmi, što ukazuje na funkcionalnu insuficijenciju bubrega. Povremeno, ona može nastati akutno, iako rijetko te s promjenjivim vremenom do pojave.

U takvim slučajevima liječenje mora započeti nižom dozom perindoprila i postupno je povećavati.

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

Renovaskularna hipertenzija liječi se revaskularizacijom. Ipak, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu biti korisni u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju na korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.
Liječenje kombinacijom perindopril/indapamid u bolesnika s poznatom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije mora započeti u bolnici.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija
ACE inhibitori moraju se oprezno primjenjivati u bolesnika s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Kašalj
Kod primjene inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je suhi kašalj. Karakterizira ga dugo trajanje i nestanak nakon prekida liječenja. U slučaju ovog simptoma mora se uzeti u obzir jatrogena etiologija i razmotriti potrebu za nastavak liječenja ACE-inhibitorom.

Intersticijska bolest pluća
Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima, tijekom liječenja nekim statinima, naročito za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Simptomi bolesti mogu uključiti dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak tjelesne mase i vrućica). Ako se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Zatajenje jetre
Rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne hepatičke nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. U bolesnika koji primaju ACE inhibitore u kojih se razvije žutica ili izrazito povise enzimi jetre mora se prekinuti primjena ACE inhibitora te provoditi prikladno medicinsko praćenje (vidjeti dio 4.8).

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

Učinci na funkciju jetre
Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin s oprezom moraju uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi bolest jetre.

Preporuča se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga učiniti pretrage jetrene funkcije. Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora sniziti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti.

Učestalost prijava ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet je veća pri primjeni doze od 40 mg.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije terapije rosuvastatinom.

Razine natrija
Razine natrija se moraju provjeriti prije početka liječenja, a potom u redovitim intervalima. Snižavanje razina natrija može u početku biti asimptomatsko te je stoga ključno redovito provjeravanje. Provjeravanje se mora provoditi češće u starijih i u bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Svako liječenje diureticima može izazvati sniženje razine natrija koje može imati ozbiljne posljedice. Hiponatremija s hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka je blagi.

Razine kalcija
Tiazidni diuretici i tiazidima slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Izrazito povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. U takvim je slučajevima liječenje potrebno prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

Mokraćna kiselina
U hiperuricemičnih bolesnika može biti povećana sklonost napadima gihta.

Starije osobe

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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

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

Bolesnici s dijabetesom
U bolesnika s dijabetesom ovisnim o inzulinu (spontana sklonost povišenim vrijednostima kalija) liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom.
Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara prethodno liječenih oralnim antidijabeticima ili inzulinom, tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

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

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak dijabetesa mogu uzrokovati hiperglikemiju koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj je rizik, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika primjenom statina i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (s vrijednostima glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, povišenim trigliceridima, hipertenzijom) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.
U studiji JUPITER učestalost prijave šećerne bolesti bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika u kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Zatajenje srca/teška insuficijencija srca
U bolesnika s teškom srčanom insuficijencijom (IV. stupanj), liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom i sniženom početnom dozom. Liječenje beta-blokatorima u hipertenzivnih bolesnika s koronarnom insuficijencijom ne smije se prekidati: ACE inhibitor treba dodati beta-blokatoru.

Etničke razlike
Kao i kod drugih inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, perindopril je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase nego u pripadnika ostalih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji pripadnika crne rase.
Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanu izloženost rosuvastatina u ispitanika azijskog porijekla u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

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

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

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 akutni nastup smanjene oštrine vida ili boli u očima, a obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana nakon uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

zahvatima. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili penicilin.

Učinci na skeletne mišiće
Učinci na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija i rijetko rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika liječenih rosuvastatinom u svim terapijskim dozama, a osobito u dozama većim od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri istodobnoj primjeni ezetimiba i inhibitora HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamička interakcija ne može se isključiti (vidjeti dio 4.5) i potreban je oprez kod primjene ove kombinacije lijekova. Nakon stavljanja lijeka u promet, kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize veća je kod primjene doze od 40 mg.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Određivanje kreatin kinaze
Kreatin kinazu (CK) se ne smije određivati nakon napornog vježbanja ili kad postoji bilo kakav prihvatljivi alternativni uzrok njenom povećanju koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje se mora ponoviti unutar 5-7 dana. Ako ponovljeno mjerenje potvrdi da su početne vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje rosuvastatinom se ne smije započeti.

Prije liječenja rosuvastatinom
Rosuvastatin, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze nužno je propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim faktorima rizika za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:
- oštećenu funkciju bubrega,
- hipotireozu,
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja,
- prethodnu anamnezu mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima,
- zloupotrebu alkohola,
- dob višu od 70 godina,
- situacije u kojima može doći do povećanja razina u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2),
- istodobnu primjenu fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti), ne smije se započeti liječenje.

Za vrijeme liječenja
Bolesnike treba zatražiti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Kad se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fibrata ili niacina treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doze od 30 mg ili 40 mg rosuvastatina i fibrata (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 4.8).

Rosuvastatin ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, ozbiljnim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirane konvulzije).

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka se ne smije davati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnike se mora uputiti da se odmah obrate liječniku ako se jave simptomi slabosti mišića, bolova u mišićima ili osjetljivosti mišića na dodir.

Terapija statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnom primjenom rosuvastatina i fusidatne kiseline treba razmotriti individualno i pod strogim liječničkim nadzorom.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (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 provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Inhibitori proteaze
Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirom. Treba razmotriti korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena s inhibitorima proteaze bez prilagodbe doze rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Teške kožne nuspojave
Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje lijekom Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Ako je prilikom primjene lijeka Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje lijekom Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Povezano s perindoprilom

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

Izvantjelesno liječenje: Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Sakubitril/valsartan: Istodobna primjena kombinacije perindopril 10 mg/indapamid sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer istodobna inhibicija neprilizina i ACE povećava rizik nastanka angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom smije započeti tek 36 sati nakon posljednje doze kombinacije perindopril 10 mg/indapamid. Primjena perindoprila smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena se ne preporučuje

Povezano s kombinacijom perindoprila i indapamida

Litij: Reverzibilan porast koncentracije litija u serumu te toksičnost zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima. Ne preporučuje se primjena perindoprila u kombinaciji s indapamidom s litijem, ali ako je kombinacija neophodna, mora se provesti pažljivi nadzor razina litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Povezano s perindoprilom

Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora: U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalemije 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 inhibitora 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).

Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali 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).

Aliskiren: U ostalih bolesnika, osim u onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećavaju se rizici od nastanka hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti (vidjeti dio 4.4).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Estramustin: Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) imaju povećani rizik za nastanak hiperkalemije (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalemiju: Neki lijekovi ili terapijske klase povisuju pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalijemije.

Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid, itd.), kalij (soli): Hiperkalemija (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, ako 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 poseban oprez“.

Istodobna primjena koja zahtijeva poseban oprez

*Povezano s kombinacijom **perindoprila i indapamida***

Baklofen: Potenciranje antihipertenzivnog učinka. Nadzor krvnog tlaka i funkcije bubrega te prilagodba doze antihipertenziva, ako je potrebno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozama ≥ 3g/dan): Kada se ACE inhibitori primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u režimima protuupalnog doziranja, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL-ima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega te do porasta kalija u serumu, osobito u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Kombinacija se mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih. Bolesnici se moraju prikladno hidrirati i mora se obratiti pažnja na praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istodobne terapije te povremeno nakon toga.

*Povezano **s perindoprilom***

Antidijabetici (inzulin, oralni hipoglikemijski lijekovi): Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Diuretici koji ne štede kalij: U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućost 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.

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.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

U svim slučajevima, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatinina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton): s 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% u bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova.
Prije početka kombinirane terapije, treba provjeriti odsutnost hiperkalemija i oštećenja funkcije bubrega.
Preporučuje se pomno praćenje kalemije i kreatininemije u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno na početku, a nakon toga mjesečno.

Racekadotril: Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom (lijek za liječenje akutnog proljeva) (vidjeti dio 4.4).

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima, mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja angioedema (vidjeti dio 4.4).

*Povezano **s indapamidom***

Lijekovi koji izazivaju torsades de pointes: Zbog rizika pojave hipokalemije, indapamid se mora primjenjivati s oprezom kada se koristi s lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* kao što su antiaritmici skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); antiaritmici skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilium, sotalol); neki neuroleptici (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (pimozid); druge tvari kao 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 hipokalemiju: amfotericin B (i.v.), 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: Hipokalemija i/ili hipomagnezemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa. Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija u krvnoj plazmi, EKG-a te po potrebi, prilagodba liječenja.

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

Istodobna primjena koja zahtijeva umjeren oprez

*Povezano s kombinacijom **perindoprila i indapamida***

Antidepresivi slični imipraminu (triciklici), neuroleptici: Povećan antihipertenzivni učinak i povećan rizik pojave ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

*Povezano **s perindoprilom***

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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 ili imunosupresivi, sistemski 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).

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Povećan rizik od nastanka angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) uzrokovane gliptinom, u bolesnika koji se istodobno liječe ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.4).

Simpatomimetici: Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzijske učinke ACE inhibitora.

Soli zlata: Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju navale crvenila lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene u bolesnika na terapiji s injektibilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i kod istodobne terapije ACE inhibitorima uključujući perindopril.

*Povezano **s indapamidom***

Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren): Dok su ove racionalne kombinacije u nekih bolesnika korisne, mogu se ipak pojaviti hipokalemija ili hiperkalemija (pogotovo u bolesnika sa zatajenjem bubrega ili dijabetesom). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG, i ako je potrebno, revidirati liječenje.

Metformin: Laktacidoza 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) u muškaraca i 12 mg/l (110 mikromola/l) u 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 soli i vode.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska primjena): Smanjen antihipertenzivni učinak (zadržavanje soli i vode zbog kortikosteroida).

*Povezano s **rosuvastatinom***

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena rosuvastatina s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5, Tablica 1).

Ciklosporin: Tijekom istodobne primjene ciklosporina i rosuvastatina, vrijednosti AUC rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih ispitanika (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Inhibitori proteaze: Iako nije poznat točan mehanizam interakcije, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1). Primjerice, u farmakokinetičkom je ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja C_{max} rosuvastatina. Istodobna primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze rosuvastatina na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5, Tablica 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina) koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan ili više), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istodobna primjena rosuvastatina u dozama od 30 mg i 40 mg sa fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju s 5 mg rosuvastatina.

Ezetimib: Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u osoba s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Međutim, ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Antacidi: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijev i magnezijev hidroksid rezultira smanjenjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je utjecaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitivala.

Eritromicin: Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjenjem AUC-a i 30%-tnim smanjenjem C_{max} rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Enzimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1): Kad se rosuvastatin mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, mora se prilagoditi doza rosuvastatina. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavira/ritonavira (povećanje od 3,1 puta).

Tikagrelor: Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. U nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

kreatin fosfokinaze te rabdomiolize. Preporučeno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kreatin fosfokinaze tijekom istodobne primjene tikagrelora i rosuvastatina.

Ako se primijeti da lijek povećava AUC rosuvastatina za manje od 2 puta, nije potrebno sniziti početnu dozu, ali je potreban oprez ako se doza rosuvastatina povećava iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Dvostruko ili više od dvostruko povećanje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	**Režim doziranja rosuvastatina**	**Promjene AUC rosuvastatina***
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) OD, 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciclosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dana	5 mg, jedna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Roksadustat 200 mg QOD	10 mg, jedna doza	2,9 puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna doza	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6 puta ↑
Teriflunomid	Nije dostupno	2,5 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jedna doza	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Tafamidis 61 mg BID na dane 1 i 2, nakon toga OD na dane 3 do 9	10 mg, jedna doza	2,0 puta ↑
Fostamatinib 100 mg BID	20 mg, jedna doza	2,0 puta ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Manje od dvostruko povećanje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	**Režim doziranja rosuvastatina**	**Promjene AUC rosuvastatina***
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg OD, 14 dana	1,2 puta ↑**

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Sniženje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	**Režim doziranja rosuvastatina**	**Promjene AUC rosuvastatina***
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓
*Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno. Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samog. Porast je prikazan kao „↑“, bez promjene kao „↔“, sniženje kao „↓“. **Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer. AUC = površina ispod krivulje; OD = jednom dnevno; BID = dvaput dnevno; TID = triput dnevno; QID = četiri puta dnevno		

Sljedeći lijekovi/kombinacije nemaju klinički značajan utjecaj na AUC rosuvastatina tijekom istodobne primjene: aleglitazar 0,3 mg, 7 dana; fenofibrat 67 mg TID, 7 dana; flukonazol 200 mg OD, 11 dana; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana; ketokonazol 200 mg BID, 7 dana, rifampin 450 mg OD, 7 dana; silimarin 140 mg TID, 5 dana.

Učinak rosuvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatina prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulans) može rezultirati povećanjem INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Prekid uzimanja ili sniženje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

Peroralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istodobna primjena rosuvastatina i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem AUC-a etinilestradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Ostali lijekovi

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

Fusidatna kiselina: Ispitivanja interakcija s rosuvastatinom i fusidatnom kiselinom nisu provedena. Rizik od pojave miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom primjenom sistemske fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) je još uvijek nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je liječenje sistemskom fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje rosuvastatinom se mora prekinuti za vrijeme trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuće kontracepcijske mjere, tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Primjena u žena reproduktivne dobi/kontracepcija u žena
Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere.

Kada se utvrdi trudnoća, liječenje statinima i ACE inhibitorima se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju.

Trudnoća
Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Rosuvastatin je kontraindiciran u trudnoći.

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

Epidemiološki podaci vezani uz teratogenost ACE inhibitora u prvom tromjesečja trudnoće nisu jednoznačni, međutim, mali se rizik ne može isključiti. Ako nije neophodan nastavak terapije ACE inhibitorom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku terapiju antihipertenzivima koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore potrebno je pomno pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

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

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu indapamida tijekom trudnoće.

Dojenje
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka je kontraindiciran za vrijeme dojenja zbog djelovanja rosuvastatina.

Ograničeni podaci iz objavljenih izvješća ukazuju na to da je rosuvastatin prisutan u majčinom mlijeku. Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Zbog mehanizma djelovanja rosuvastatina, postoji potencijalni rizik od nuspojava u dojenčeta.

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni perindoprila tijekom dojenja, perindopril se ne preporučuje te se za vrijeme dojenja prednost treba dati zamjenskim terapijama s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

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

Plodnost

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su pokazala da nema učinka kombinacije perindoprila i indapamida na plodnost u ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se učinci na plodnost u ljudi.
Nisu poznati učinci na plodnost nakon primjene rosuvastatina. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost na testisima (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Perindopril i indapamid ne utječu na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima, međutim, u pojedinih bolesnika mogu se pojaviti individualne reakcije povezane s niskim krvnim tlakom, osobito na početku liječenja ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na temelju farmakodinamičkih svojstava malo je vjerojatno da bi rosuvastatin mogao utjecati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilima ili strojevima treba uzeti u obzir da se tijekom liječenja može javiti omaglica.

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

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Primjena perindoprila inhibira os renin-angiotenzin-aldosteron i pokazuje tendenciju k smanjivanju gubitka kalija koji je uzrokovao indapamid.

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: hipokalemija, reakcije preosjetljivosti, u prvom redu kožne, u osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularni osip.

b. Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave mogu se primijetiti tijekom liječenja i rangirane su prema sljedećoj učestalosti:

- 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 (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA Organski sustav	**Nuspojave**	**Učestalost**		
		Perindopril	**Indapamid**	**Rosuvastatin**
Infekcije i infestacije	rinitis	Vrlo rijetko	-	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija	Manje često*	-	
	agranulocitoza (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	
	aplastična anemija	-	Vrlo rijetko	
	pancitopenija	Vrlo rijetko	-	
	leukopenija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	neutropenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

MedDRA Organski sustav	Nuspojave	Učestalost		
		Perindopril	**Indapamid**	**Rosuvastatin**
	trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti, u prvom redu kožne, u osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije	-	Često	Rijetko
Endokrini poremećaji	dijabetes mellitus[1]	-		Često
	sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	Manje često*	-	-
	hiperkalemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	-	-
	hiponatremija (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	Manje često	-
	hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko	-
	hipokalemija (vidjeti dio 4.4)		Često	-
	hipokloremija	-	Rijetko	-
	hipomagnezemija	-	Rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	poremećaji raspoloženja	Manje često	-	Nepoznato
	poremećaji sna (uključujući nesanicu i noćne more)	Manje često	-	Nepoznato
	depresija	Manje često	-	Nepoznato
	konfuzija	Vrlo rijetko	-	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	Često	-	Često
	glavobolja	Često	-	Često
	parestezija	Često	Rijetko	-
	disgeuzija	Često	Rijetko	-
	somnolencija	Manje često*		-
	sinkopa	Manje često*	Nepoznato	-
	moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	mogući nastanak hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato	-
	periferna neuropatija	-		Nepoznato
	polineuropatija	-		Vrlo rijetko
	gubitak pamćenja	-		Vrlo rijetko
	miastenija gravis	-	-	Nepoznato
Poremećaji oka	poremećaji vida	Često	Nepoznato	-
	miopija (vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato	-
	zamućen vid	-	Nepoznato	-
	efuzija žilnice	-	Nepoznato	-
	okularna miastenija	-	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	Često	-	-
	vrtoglavica	Često	Rijetko	-
Srčani poremećaji	palpitacije	Manje često*	-	-
	tahikardija	Manje često*	-	-

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

MedDRA Organski sustav	Nuspojave	Učestalost		
		Perindopril	**Indapamid**	**Rosuvastatin**
	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	-	-
	torsades de pointes (potencijalno fatalne) (vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato	-
Krvožilni poremećaji	hipotenzija (ortostatska ili neortostatska) (vidjeti dio 4.4)	Često	Vrlo rijetko	-
	vaskulitis	Manje često*	-	-
	navale crvenila	Rijetko	-	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	Često	-	Nepoznato
	kašalj (vidjeti dio 4.4)	Često	-	Nepoznato
	bronhospazam	Manje često	-	-
	eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	Manje često	Rijetko	-
	bol u abdomenu	Često	-	Često
	dispepsija	Često	-	-
	mučnina	Često	Rijetko	Često
	povraćanje	Često	Manje često	-
	pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Rijetko
	proljev	Često	-	Nepoznato
	konstipacija	Često	Rijetko	Često
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
	žutica	-	-	Vrlo rijetko
	abnormalna funkcija jetre	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	svrbež	Često	-	Manje često
	osip	Često	-	Manje često
	osip makulopapularni	-	Često	
	urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	angioedem (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	-
	purpura	-	Manje često	-
	hiperhidroza	Manje često*	-	-
	reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	Nepoznato	-
	pemfigoid	Manje često*	-	-
	pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-	
	eritema multiforme	Vrlo rijetko	-	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko	
	Stevens Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
	reakcija na lijek s eozinofilijom i	-	-	Nepoznato

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

MedDRA Organski sustav	Nuspojave	Učestalost		
		Perindopril	**Indapamid**	**Rosuvastatin**
	sistemskim simptomima (DRESS)			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	Manje često*	-	Vrlo rijetko
	mialgija	Manje često*	-	Često
	slabost mišića	-	Nepoznato	-
	spazam mišića	Često	Nepoznato	-
	ruptura mišića	-	-	Rijetko
	rabdomioliza	-	Nepoznato	Rijetko
	sindrom nalik lupusu	-	-	Rijetko
	moguće pogoršanje postojećega akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato	-
	miopatija (uključujući miozitis)	-	-	Rijetko
	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	-	-	Nepoznato
	poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom	-	-	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	hematurija	-	-	Vrlo rijetko
	bubrežna insuficijencija	Manje često	-	-
	akutno zatajenje bubrega	Rijetko	Vrlo rijetko	-
	anurija/oligurija	Rijetko	-	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	Manje često	Manje često	-
	ginekomastija	-	-	Vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	edem	-	-	Nepoznato
	astenija	Često	-	Često
	bol u prsima	Manje često*	-	-
	opće loše stanje	Manje često*	-	-
	periferni edemi	Manje često*	-	-
	pireksija	Manje često*	-	-
	umor	-	Rijetko	-
Pretrage	hemoglobin snižen i hematokrit snižen (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-
	povišene razine jetrenih enzima: ALT, AST (uglavnom u skladu s kolestazom)	Rijetko	Nepoznato	Rijetko
	produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
	povišene razine mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato	-
	povišene vrijednosti glukoze u krvi	-	Nepoznato	-
	povišene vrijednosti kreatinina u plazmi	Manje često*	-	-
	povišene vrijednosti ureje u plazmi	Manje često*	-	-
	povišene vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko	-	-
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	padovi	Manje često*	-	-

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

MedDRA Organski sustav	Nuspojave	Učestalost		
		Perindopril	Indapamid	Rosuvastatin

**Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanih prijava*
[1] Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti)

Opis odabranih nuspojava

Dodatne informacije vezane uz rosuvastatin

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi.

Učinci na bubrege: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od „negativnog" ili „u tragovima" do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u <1% bolesnika tijekom liječenja s 10 mg i 20 mg te u približno 3% koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od „negativnog" ili „u tragovima" do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tijekom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.
Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a osobito s dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzimanje lijeka treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i slučaju svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:
- poremećaji seksualne funkcije
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih događaja i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je pri dozi od 40 mg.

Dodatne informacije vezane uz indapamid

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.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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

Zbrinjavanje
Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere. Prve mjere koje treba poduzeti sastoje se od brzog uklanjanja lijeka ispiranjem želuca i/ili primjenom aktivnog ugljena, a zatim uspostavljanja ravnoteže tekućine i elektrolita sve do stabilizacije općeg stanja. Ako se pojavi izrazita hipotenzija, bolesnika je potrebno postaviti u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno može se dati intravenska infuzija fiziološke otopine ili primijeniti bilo koja druga metoda ekspanzije volumena. Moraju se nadzirati funkcija jetre i vrijednosti CK.

Perindoprilat, djelatni metabolit perindoprila, može se dijalizirati (vidjeti dio 5.2). Što se tiče rosuvastatina, hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide; Lijekovi koji modificiraju lipide u kombinaciji s drugim lijekovima. ATK oznaka: C10BX13.

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka je kombinacija soli perindopril-tert-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, indapamida, klorosulfamoilnog diuretika te rosuvastatina, selektivnog i kompetitivnog inhibitora HMG CoA reduktaze. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz svojstava svake od komponenti uzetih zasebno, pored onih proizašlih iz aditivnog sinergističkog djelovanja perindoprila i indapamida kada se kombiniraju.

Mehanizam djelovanja

Vezano uz perindopril

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktivnu tvar; osim toga, enzim stimulira izlučivanje aldosterona putem adrenalnog korteksa i potiče degradaciju bradikina, vazodilatacijske tvari, u neaktivne heptapeptide.

To rezultira:
- smanjenjem izlučivanja aldosterona;
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi, jer aldosteron više ne pokazuje negativnu povratnu spregu;
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora s preferencijalnim djelovanjem na vaskularni sloj u mišiću i bubregu, bez prateće retencije soli i vode ili refleksne tahikardije, uz kronično liječenje.

Antihipertenzivno djelovanje perindoprila također se javlja u bolesnika s niskim ili normalnim

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

koncentracijama renina.

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti su inaktivni.

Perindopril smanjuje rad srca:
- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovano 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 lijevog i desnog ventrikula,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanih indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Poboljšanje je zapaženo i u testu opterećenja.

Vezano uz indapamid

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom i farmakološki je srodan skupini tiazidnih diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. On povećava ekskreciju natrija i klorida urinom te, u manjoj mjeri, i ekskreciju kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Vezano uz rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće) te koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci i klinička djelotvornost/sigurnost primjene

Vezano uz kombinaciju perindoprila i indapamida

U hipertenzivnih bolesnika, bez obzira na dob, perindopril/indapamid ispoljava o dozi ovisan antihipertenzivni učinak na dijastolički i sistolički krvni tlak u ležećem ili stojećem položaju.

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

PICXEL, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje utvrdilo je na ehokardiografiji učinak kombinacije perindopril/indapamid na LVH (hipertrofija lijevog ventrikula) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U ispitivanju PICXEL, hipertenzivni bolesnici s LVH (definiran kao indeks mase lijevog ventrikula (LVMI) > 120 g/m^2 u muškaraca i > 100 g/m^2 u žena) randomizirani su ili za perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg ili za enalapril 10 mg jednom na dan tijekom jednogodišnjeg liječenja. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog tlaka, do 8 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalaprila jednom na dan. Samo je 34% ispitanika ostalo na terapiji perindoprilom 2 mg/indapamidom 0,625 mg (u usporedbi s 20% liječenih enalaprilom 10 mg).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Na kraju liječenja, LVMI značajno je više smanjen u skupini s perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m²) nego u skupini s enalaprilom (-1,1 g/m²). Razlika između skupina u promjeni LVMI iznosila je -8,3 g/m² (95% CI (-11,5; -5,0), p < 0,0001).

Bolji učinak na LVMI postignut je perindoprilom 8 mg/indapamidom 2,5 mg.

Vezano za krvni tlak, procijenjene srednje razlike između skupina bile su -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p < 0,0001) za sistolički krvni tlak, odnosno -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p = 0,0004) za dijastolički krvni tlak, u prilog skupine perindopril/indapamid.

Vezano uz perindopril

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj ili teškoj. Sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka opaženo je u ležećem i stojećem položaju. Antihipertenzivna aktivnost nakon pojedinačne doze maksimalna je između 4 do 6 sati i održava se kroz 24 sata. Nakon 24 sata postoji visok stupanj rezidualne blokade angiotenzin-konvertirajućeg enzima, približno 80%.

U bolesnika koji reagiraju na liječenje, normalizacija krvnog tlaka postiže se nakon mjesec dana i održava se bez tahifilaksije.

Prekid liječenja nema povratni učinak (engl. *rebound effect*) na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, korigira histomorfometrijske promjene u otpornim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije lijevog ventrikula.

Kombinacija inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima s tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije povezane s primjenom samog diuretika.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.
VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od 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 (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su 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.

Vezano uz indapamid

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

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Njegov je antihipertenzivni učinak proporcionalan poboljšanju rastezljivosti arterija i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora. Indapamid smanjuje hipertrofiju lijevog ventrikula.

Kada se doza tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika prekorači, antihipertenzivni učinak dostiže plato, dok se neželjeni učinci nastavljaju pojačavati. Ako liječenje nije učinkovito, dozu ne treba povećavati.

Nadalje, pokazalo se da indapamid u hipertenzivnih bolesnika kratkoročno, srednjoročno ni dugoročno:
- nema učinka na metabolizam lipida: trigliceride, LDL-kolesterol i HDL-kolesterol;
- nema učinka na metabolizam ugljikohidrata, čak ni u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom.

Vezano uz rosuvastatin

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)

Doza (mg)	**N**	**LDL-C**	**Ukupni-C**	**HDL-C**	**TG**	**Ne-HDL-C**	**ApoB**	**ApoA-I**
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon toga.

Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol ili dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika, kao što su bolesnici sa šećernom bolesti ili obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Prema podacima iz kliničkih pokusa faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperkolesterolemijom tip IIa i IIb (srednje početne vrijednosti LDL-C oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society* - EAS, 1998. godine); oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

U jednom velikom ispitivanju na 435 bolesnika sa heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom primijenio se rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po ubrzanom planu titriranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (12 tjedana liječenja), LDL-C se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razinu LDL-C (manje od 3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

od 20 mg do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL-C iznosilo 22%.

U jednom kliničkom ispitivanju s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u snižavanju triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDL-C u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina, s niskim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (definirano rizikom prema Framighamskoj studiji < 10% kroz 10 godina), sa srednjom vrijednosti LDL kolesterola od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) i sa subkliničkom aterosklerozom (utvrđenom mjerenjem debljine intime medije karotidnih arterija), primali su ili 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije maksimalne debljine intime medije karotidnih arterija, mjereno na 12 mjesta na karotidnoj arteriji, u odnosu na placebo, i to za -0,0145 mm/godini (95% intervali pouzdanosti -0,0196; -0,0093; $p < 0,0001$). Promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su -0,0014 mm/godini (-0,12%/godini, statistički neznačajno) za rosuvastatin u usporedbi s progresijom od +0,0131 mm/godini (1,12%/godini; $p < 0,0001$) za placebo. Još uvijek nije utvrđena direktna veza između smanjenja debljine intime medije karotidnih arterija i smanjenog rizika za kardiovaskularne događaje. Bolesnici uključeni u METEOR studiju imali su nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za rosuvastatin 40 mg. Rosuvastatin 40 mg treba propisati samo bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) utvrđivan je učinak rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom na 17 802 muškarca (≥ 50 godina) i žena (≥ 60 godina).

Sudionici ispitivanja su randomizirani u dvije skupine: jedna je primala placebo (n = 8901), a druga rosuvastatin u dozi 20 mg jednom dnevno (n = 8901) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U skupini koja je primala rosuvastatin, razina LDL kolesterola je bila snižena za 45% ($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinom na placebu.

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s osnovnim rizikom prema Framinghamskom sustavu za procjenu kardiovaskularnog rizika > 20% (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg ishoda koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,028$) u skupini koja je primala rosuvastatin u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesnik-godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika ($p = 0,193$). U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sustavu procjene kardiovaskularnog rizika ≥ 5% (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg ishoda koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iznosilo je 5,1 na 1000 bolesnik-godina. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini ($p = 0,076$).

U ispitivanju JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini je prekinulo liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su dovodili do prekida terapije su: mijalgija (0,3% rosuvastatin skupina, 0,2% placebo skupina), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin skupina, 0,02% placebo skupina) i osip (0,02% rosuvastatin skupina, 0,03% placebo skupina). Najčešći štetni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebu bili su: infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin skupina, 8,6% placebo skupina), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin skupina, 7,2% placebo skupina), bol u leđima (7,6% rosuvastatin skupina, 6,9% placebo skupina) i mijalgija (7,6% rosuvastatin skupina, 6,6% placebo skupina).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka u djece.
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži rosuvastatin/perindopril (tert-butilamin)/indapamid u svim podskupinama pedijatrijske populacije za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Vezano uz perindopril

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

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

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

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

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

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

Starije osobe
Eliminacija perindoprilata smanjena je u starijih osoba te u bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

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

U slučaju dijalize
Klirens perindoprila kod dijalize iznosi 70 ml/min.

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

Vezano uz indapamid

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

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Distribucija
Vezanje na proteine plazme iznosi 79%.

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

Oštećenje funkcije bubrega
Tiazidi i njima srodni diuretici potpuno su učinkoviti jedino kada je bubrežna funkcija normalna ili tek neznatno oštećena. Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Vezano uz rosuvastatin

Apsorpcija
Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija
Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija
Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija
Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije iznosi oko 19 sati i ne povećava se s višim dozama. Geometrijski srednji klirens iznosi otprilike 50 l/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost/nelinearnost
Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Dob i spol
U odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina.

Rasa
Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana AUC i C_{max} rosuvastatina u krvi u pripadnika azijske rase (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) u odnosu na pripadnike bijele rase; azijsko-indijski ispitanici pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana AUC i C_{max}. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenjem funkcije bubrega uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetila u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na hemodijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije jetre
U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji. Međutim, dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji.

Genetski polimorfizam
Raspoređivanje inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika s genetskim polimorfizmima SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženošću rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ovo specifično genotipiziranje nije utvrđeno u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove vrste polimorfizama preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vezano uz kombinaciju perindoprila i indapamida
Perindopril/indapamid ima lagano povećanu toksičnost od one pojedinačnih komponenti. Čini se da u štakora nisu pojačani učinci na bubrege. Međutim, kombinacija lijekova uzrokuje gastrointestinalnu toksičnost u pasa, a čini se da su toksični učinci na majku povećani u štakora (u usporedbi s perindoprilom). Međutim, ove su nuspojave opažene pri razinama doza koje odgovaraju vrlo značajnoj sigurnosnoj granici u usporedbi s korištenim terapijskim dozama.

Neklinička ispitivanja provedena odvojeno za perindopril i indapamid nisu ukazala na genotoksični ili karcinogeni potencijal. Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnost ili teratogenost niti narušenu mušku i žensku plodnost. Međutim, pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao klasa, izazivaju nuspojave na kasni fetalni razvoj, što rezultira smrću fetusa i kongenitalnim učincima kod glodavaca i kunića: uočene su bubrežne lezije i povećanje perinatalne i postnatalne smrtnosti.

Vezano uz rosuvastatin
Neklinički podaci o rosuvastatinu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: U studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su u miševa i štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su i učinci na žučni mjehur u pasa, ali ne i u majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena u majmuna i pasa pri višim dozama. Reproduktivna toksičnost bila je očita u štakora, sa smanjenom veličinom legla, težinom legla i preživljavanjem mladunaca pri dozama toksičnim za majku, gdje je sistemska izloženost bila nekoliko puta veća od terapijske razine izloženosti.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
krospovidon (vrsta A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica
- *Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete*
- *Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete*
- *Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

- *Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 60, 90 i 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-211865037
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/4 mg/1,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-453317195
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 10 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-485005626
Rosuvastatin/perindopril-tert-butilamin/indapamid Krka 20 mg/8 mg/2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-931486698

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

30. srpnja 2025./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. lipnja 2026.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO