

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Co-Articel 10 mg/2,5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg perindopriltilosilata, što odgovara 6,816 mg perindoprila, konvertiranog *in situ* u perindoprilnatrij, i 2,5 mg indapamida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 296,224 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijela, okrugla i bikonveksna filmom obložena tableta, promjera približno 10 mm, bez oznaka na obje strane tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Co-Articel je indiciran kao supstitucijska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika čiji je krvni tlak kontroliran istodobnom primjenom u istoj dozi perindoprila i indapamida u odvojenim tabletama.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena doza Co-Articela 10 mg/2,5 mg je jedna tableta jednom na dan, kao pojedinačna doza koju je najbolje uzeti ujutro prije obroka.

Posebne skupine

*Starije osobe (vidjeti dio 4.4)*

U starijih osoba, kreatinin u plazmi mora se podesiti u odnosu na dob, težinu i spol. Stariji bolesnici se smiju liječiti ako je renalna funkcija normalna te nakon procjene odgovora krvnog tlaka.

*Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4)*

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

Uobičajeno liječničko praćenje obuhvatiti će učestali nadzor razina kreatinina i kalija.

*Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2)*

Kod teškog oštećenja funkcije jetre, liječenje je kontraindicirano.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nije potrebno prilagođavati dozu.

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Co-Articel tableta u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Co-Articel tablete ne smiju se primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

Lijek je namijenjen za primjenu kroz usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

*Povezane s perindoprilom:*

- Preosjetljivost na perindopril ili bilo koji drugi ACE inhibitor
- Povijest pojave angioedema (Quinckeov edem) povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4)
- Hereditarni/idiopatski angioedem
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena Co-Articela s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i 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.).

*Povezane s indapamidom:*

- Preosjetljivost na indapamid ili na bilo koje druge sulfonamide
- Teško i umjereno oštećenje bubrega (kreatinin klirens ispod 60 ml/min)
- Hepatična encefalopatija
- Teško oštećenje jetre
- Hipokalemija

*Povezane s kombinacijom perindoprila i indapamida:*

- Preosjetljivost na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

Zbog nedostatka dostatnog terapijskog iskustva, Co-Articel se ne smije primjenjivati u:

- Bolesnika na dijalizi
- Bolesnika s neliječenim dekompenziranim zatajenjem srca.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Posebna upozorenja

*Zajedničko za perindopril i indapamid:*

Litij

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

*Povezano s perindoprilom*

*Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Stoga se dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena 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 nadziranje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

*Diuretici koji štede kalij, nadomjestci kalija ili kalijeve soli*

Kombinacija perindoprila i diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija ili kalijevih soli se obično ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

*Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija*

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija zabilježene su u bolesnika koji primaju ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril treba primjenjivati s osobitim oprezom u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, kod imunosupresivne terapije, liječenja alopurinolom ili prokainamidom, ili kod kombinacije ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je prisutno postojeće oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril primjenjuje u takvih bolesnika, savjetuje se 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) .

*Renovaskularna hipertenzija*

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

*Preosjetljivost/angioedem*

Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). Može se pojaviti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima treba odmah obustaviti primjenu perindoprila, a bolesnika nadzirati na odgovarajući način kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma prije otpuštanja bolesnika. U onim slučajevima kada je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s laringealnim edemom može biti fatalan. Kada oteknuće zahvaća jezik, glotis ili larinks vjerojatno će uzrokovati opstrukciju dišnih putova, stoga je potrebno odmah primijeniti odgovarajuću terapiju, koja može uključivati supkutanu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjeru za osiguranje prohodnosti dišnih putova.

Zabilježeno je da bolesnici crne rase koji primaju ACE inhibitore imaju veću incidenciju angioedema u usporedbi s bolesnicima ostalih rasa.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema, nepovezanim s terapijom ACE inhibitora, mogu imati povećan rizik od pojave angioedema za vrijeme primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ovi bolesnici imali su bol u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima bez prethodne pojave facijalnog angioedema i razine C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su uključivali abdominalni CT ili ultrazvuk ili prilikom kirurškog zahvata, a simptomi su se povukli nakon obustave ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika na ACE inhibitorima koji imaju bol u abdomenu.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze perindoprila. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i gliptinima (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i gliptinima (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije*

Zabilježeni su izolirani slučajevi bolesnika koji su doživjeli produljene, životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije za vrijeme uzimanja ACE inhibitora, tijekom liječenja desenzibilizacijom otrovom opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitore treba primjenjivati s oprezom u alergičnih bolesnika liječenih desenzibilizacijom, a izbjegavati u onih podvrgnutih imunoterapiji otrovom. Međutim, ove reakcije mogu se spriječiti privremenom obustavom ACE inhibitora tijekom najmanje 24 sata prije liječenja u bolesnika kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzibilizacija.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom LDL afereze*

Rijetko su bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Te su reakcije izbjegnute privremenom obustavom terapije ACE inhibitora prije svake afereze.

#### *Hemodijalizirani bolesnici*

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

#### *Primarni aldosteronizam*

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

#### *Trudnoća*

Liječenje ACE inhibitorima ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću mora se prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

*Povezano s indapamidom:*

#### *Hepatička encefalopatija*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu uzrokovati, osobito u slučaju neravnoteže elektrolita, hepatičnu encefalopatiju koja može napredovati u hepatičnu komu. Ako se to dogodi, primjena diuretika mora se odmah prekinuti.

#### *Fotosenzitivnost*

Prijavljeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija uz tiazide i tiazidima srodne diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako se reakcije fotosenzitivnosti pojave tijekom liječenja, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštititi područja izložena sunčevoj svjetlosti ili umjetnoj UVA.

#### Posebne mjere opreza pri uporabi

Zajedničko perindoprilu i indapamidu:

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

U određenih hipertenzivnih bolesnika bez prethodno postojećih očitih bubrežnih lezija i u kojih bubrežne 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 uključivat će učestali nadzor kalija i kreatinina, nakon dva tjedna liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tijekom terapijskog stabilizacijskog perioda. Zatajenje bubrega zabilježeno je uglavnom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležećim zatajenjem bubrega uključujući stenozu bubrežne arterije.

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

#### *Hipotenzija i deplecija tekućine i elektrolita*

Postoji rizik od iznenadne hipotenzije u bolesnika s prethodno postojećom deplecijom natrija (posebno u pojedinaca sa stenozom bubrežne arterije). Stoga je potrebno provesti sustavno testiranje na kliničke znakove deplecije vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti s interkurentnom epizodom proljeva ili povraćanja. U takvih bolesnika treba provoditi redovitu kontrolu razine elektrolita u plazmi.

Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije fiziološke otopine.

Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Nakon ponovne uspostave zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može ponovno početi ili sa sniženom dozom ili samo s jednom od djelatnih tvari.

#### *Razine kalija*

Kombinacija perindoprila i indapamida ne prevenira pojavu hipokalemije, posebno u dijabetičara ili u bolesnika sa zatajenjem funkcije bubrega. Kao i kod ostalih antihipertenzivnih lijekova u kombinaciji s diuretikom, potrebno je redovito nadziranje plazmatskih razina kalija.

*Povezano s perindoprilom:*

#### *Kašalj*

Suhi kašalj zabilježen je uz primjenu inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima. Karakterizira ga perzistentnost i nestanak nakon obustave liječenja. U slučaju ovog simptoma potrebno je razmotriti

jatrogenu etiologiju. Ako se još uvijek preferira propisivanje inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, može se razmotriti nastavak liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i podnošljivost perindopрила, u monoterapiji ili u kombinaciji, u djece i adolescenata nisu utvrđene.

#### *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 krvni tlak je na početku bio nizak, u slučajevima stenozе bubреžne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemima i ascitesom.

Blokiranje ovog sustava s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima stoga može uzrokovati, posebno u vrijeme prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenadni pad krvnog tlaka i/ili povišenje plazmatskih razina kreatinina, pokazujući funkcionalnu bubреžnu insuficijenciju. Povremeno ona može biti akutna, iako rijetko, te s varijabilnim vremenom nastupa.

U takvim slučajevima, liječenje treba započeti nižom dozom, te ju progresivno povećavati.

#### *Starije osobe*

Bubреžnu 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.

#### *Ateroskleroza*

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

#### *Renovaskularna hipertenzija*

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

Liječenje lijekom Co-Articel nije prikladno u bolesnika s potvrđenom ili suspektom stenozom bubреžne arterije, jer liječenje treba započeti u bolničkom okruženju s dozom nižom od one u lijeku Co-Articel.

#### *Zatajenje srca/teška srčana insuficijencija*

U bolesnika s teškom srčanom insuficijencijom (IV. stupanj), liječenje lijekom Co-Articel 10 mg/2,5 mg nije primjereno jer 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.

#### *Bolesnici s dijabetesom*

U bolesnika s dijabetesom melitusom ovisnim o inzulinu (spontana tendencija povišenim razinama kalija), liječenje lijekom Co-Articel nije primjereno jer liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom i sniženom 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).

### *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.

### *Kirurški zahvati / anestezija*

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu uzrokovati hipotenziju u slučajevima anestezije, posebno kada je primijenjen 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.

### *Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija*

ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke.

### *Zatajenje jetre*

Rijetko su ACE inhibitori bili povezani sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore, koji razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima, trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora, te ih se mora odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

### *Hiperkalijemija*

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

*Povezano s indapamidom:*

### *Ravnoteža vode i elektrolita*

### *Razine natrija*

Mora se odrediti prije započinjanja liječenja, a zatim u redovitim intervalima. Sniženje razina natrija može u početku biti asimptomatsko, stoga je bitna redovita kontrola. Kontrola mora biti učestalija u starijih bolesnika i cirotičnih bolesnika (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Svako liječenje diureticima može uzrokovati sniženje razina natrija, koje može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom



odgovorne su za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak iona kalcija može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka je blagi.

#### *Razine kalija*

Deplecija kalija s hipokalemijom glavni je rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika.

Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalijemije.. Rizik pojave sniženih razina kalija (< 3,4 mmol/l) potrebno je prevenirati u nekih visokorizičnih skupina kao što su stariji i/ili pothranjeni pojedinci, bilo da uzimaju ili ne uzimaju više lijekova, cirotični bolesnici s edemom i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca.

U takvim slučajevima hipokalemija povećava kardiotskičnost srčanih glikozida i rizik od poremećaja ritma.

U pojedinaca s produljenim QT intervalom također postoji rizik, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen.

Hipokalemija, kao i bradikardija djeluje kao faktor koji pogoduje nastanku teških poremećaja ritma, osobito *torsades de pointes*, koje mogu biti fatalne.

U svim je slučajevima potrebno učestalije određivanje razina kalija. Prvo mjerenje plazmatskih razina kalija treba obaviti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja.

Ako se utvrde niske razine kalija, potrebno ih je korigirati.

#### *Razine kalcija*

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom i uzrokovati blago i prolazno povišenje plazmatskih razina kalcija. Znatno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatiroidizmom. U takvim slučajevima liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratiroidne funkcije.

#### *Glukoza u krvi*

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

#### *Mokraćna kiselina*

Sklonost napadima gihta može biti povećana u hiperuricemičnih bolesnika.

#### *Bubrežna funkcija i diuretici*

Tiazidi diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kada je bubrežna funkcija normalna ili samo blago oštećena (razine kreatinina niže od približno 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u odraslih). U starijih osoba razine kreatinina u plazmi moraju biti podešene u odnosu na dob, tjelesnu težinu i spol bolesnika sukladno Cockroft-ovoj jednadžbi:

$$cl_{cr} = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa} / 0.814 \times \text{razina kreatinina u plazmi}$$

pri čemu je: dob izražena u godinama  
tjelesna težina u kg  
razina kreatinina u plazmi u mikromol/l

Ova formula prikladna je za starije muškarce i treba se prilagoditi za žene množenjem rezultata s 0,85. Hipovolemija, nastala zbog gubitka vode i natrija uzrokovanih diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. Može rezultirati povišenjem razina ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjenih posljedica u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati prethodno postojeću insuficijenciju bubrega.



### *Sportaši*

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

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

Lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjenja oštine vida ili boli te se tipično javljaju unutar nekoliko sati do tjedana od početka uzimanje lijeka. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Ako se očni tlak i dalje ne može staviti pod kontrolu, možda će trebati razmotriti hitno liječenje lijekovima ili kirurški zahvat. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u povijesti bolesti.

### Pomoćne tvari:

#### *Laktoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### *Zajedničko za perindopril i indapamid:*

#### ***Istodobna primjena koja se ne preporučuje:***

- **Litij:** reverzibilna povećanja serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima. Primjena kombinacije perindoprila i indapamida s litijem se ne preporučuje, no ako se kombinacija pokaže potrebnom, potrebno je pomno pratiti razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

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

- **Baklofen:** potenciranje antihipertenzivnog učinka. Potrebno je nadziranje krvnog tlaka te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno.

- **Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu  $\geq 3$  g/dan):** kada se ACE

inhibitori primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast razine kalija u serumu, posebno u bolesnika s prethodno postojećom slabom bubrežnom funkcijom. Kombinacija se mora primjenjivati s oprezom, posebno u starijih osoba. Bolesnike treba primjereno hidrirati uz pomno nadziranje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i periodički nakon toga.

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

- **Imipraminu slični antidepresivi (triciklični), neuroleptici:** Povećani antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

*Povezano s perindoprilom:*

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

#### ***Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju***

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih Co-Articelom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povisuju pojavu hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spirinolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprima i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena Co-Articela s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

#### ***Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3):***

- **Aliskiren:** U dijabetičara ili pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta ili povećanja smrtnosti.

- **Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema:**

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Primjena sakubitriila/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 sakubitriila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

- **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.

#### ***Istodobna primjena koja se ne preporučuje:***

- **Aliskiren:** u pacijenata koji ne uključuju dijabetičare ili pacijente s oštećenom funkcijom bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta ili povećanja smrtnosti (vidjeti dio 4.4).

- **Istodobna terapija s ACE inhibitorom i antagonistom angiotenzinskih receptora:** literatura navodi da u pacijenata s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem ciljnih organa, istodobna terapija s ACE inhibitorom i antagonistom angiotenzinskih receptora povezana je s učestalijom hipotenzijom, sinkopama, hiperkalemijom i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), u odnosu na primjenu jednog lijeka sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (primjerice, kombinacijom ACE inhibitora s antagonistom angiotenzinskih II receptora) treba se ograničiti na pojedinačne slučajeve, uz praćenje bubrežne funkcije, razine kalija i krvnoga tlaka (vidjeti dio 4.4).

- **Estramustin:** rizik od povećanja štetnih događaja poput angioneurotskog edema (angioedem).

- **Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid), kalij (soli):** Hiperkalijemija (moguće životno ugrožavajuća), osobito povezana s oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični

učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio „Istodobna primjena zahtijeva posebnu pozornost“.

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

- **Antidijabetici (inzulin, oralni hipoglikemici):** Epidemiološka ispitivanja pokazala su da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulini, oralni hipoglikemici) može uzrokovati povećani učinak snižavanja glukoze u krvi s rizikom od hipoglikemije. Čini se da je veća vjerojatnost pojave ovog fenomena tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja te kod bolesnika s oštećenjem bubrega.

- **Diuretici koji ne štede kalij:** Kod bolesnika koji uzimaju diuretike, a osobito kod onih s nedostatkom volumena i/ili soli, može doći do prekomjernog smanjenja krvnog tlaka nakon početka terapije ACE inhibitorom. Mogućnost sniženja krvnog tlaka može se umanjiti prestankom uzimanja diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli prije početka liječenja s niskim i progresivnim dozama perindoprila. *Kod arterijske hipertenzije*, kada je prethodno liječenje diuretikom moglo uzrokovati nedostatak soli / volumena, potrebno je prestati uzimati diuretik prije početka liječenja ACE inhibitorom, u kojem se slučaju diuretik koji ne šteti kalij može nakon toga ponovno uzimati ili se liječenje ACE inhibitorom mora započeti s niskom dozom te postupno povećavati.

*Kod kongestivnog zatajenja srca liječenog diuretikom*, liječenje ACE inhibitorom treba početi s vrlo niskim dozama, po mogućnosti nakon smanjenja doze povezanog diuretika koji ne šteti kalij.

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

- **Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton):** S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama od 12,5 mg do 50 mg na dan te s niskim dozama ACE inhibitora:

Kod liječenja zatajenja srca klase II-IV (prema klasifikaciji američke kardiološke udruge iz New Yorka - NYHA) s ejekcijskom frakcijom <40%, a koje je prethodno liječeno ACE inhibitorima i diureticima petlje, rizik od hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, osobito u slučaju nepoštivanja preporuka s recepta vezanih uz ovu kombinaciju lijekova.

Prije početka uzimanja kombinacije lijekova, provjerite ima li znakova hiperkalemije i oštećenja bubrega.

Pažljivo praćenje kalijemije i kreatinemije preporuča se u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno na početku, a nakon toga mjesečno.

***Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:***

- **Antihipertenzivi i vazodilatatori:** istodobna primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivne učinke perindoprila. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima može dodatno smanjiti tlak u krvi.

- **Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid:**

Zajednička primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizik od leukopenije (vidjeti dio 4.4).

- **Anestetici:** ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivni učinak određenih anestetika (vidjeti dio 4.4).

- **Simpatomimetici:** Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzijske učinke ACE inhibitora.

- **Zlato:** nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene u bolesnika na terapiji s injektibilnim zlatom (natrij-aurotiomalat) i kod istodobne terapije ACE inhibitorima uključujući perindopril.

- **Ciklosporin:** Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

- **Heparin:** Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

*Povezano s indapamidom:*

***Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pozornost:***

**- Lijekovi koji induciraju torsades de pointes:**

Zbog rizika pojave hipokalijemije, indapamid se mora primjenjivati s oprezom kada se koristi s lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* kao što su, ali nisu ograničeni na:

- antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol),
- neki antipsihotici  
fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),  
benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),  
butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol),  
drugi antipsihotici (npr. pimozid),  
drugi lijekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin).

Prevenција niskih razina kalija i korekcija ako je potrebno: nadziranje QT intervala.

**- Lijekovi koji snižavaju razine kalija:** amfotericin B (intravenski), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavni), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi: povećan rizik pojave niskih razina kalija (aditivni učinak). Nadziranje razina kalija i korekcija, ako je potrebno; posebna pozornost potrebna je u slučajevima liječenja srčanim glikozidima. Potrebno je primjenjivati nestimulirajuće laksative.

**- Srčani glikozidi:** niske razine kalija pogoduju toksičnim učincima srčanih glikozida. Potrebno je nadzirati razine kalija i EKG te, ako je potrebno ponovno razmotriti liječenje.

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

***Istodobna primjena koja zahtjeva umjerenu pozornost:***

**- Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):** iako su racionalne kombinacije kod nekih pacijenata korisne, i dalje se mogu javiti hipokalemija ili hiperkalemija (posebice u pacijenata sa zatajenjem bubrega ili dijabetesom). Kalij u plazmi i EKG treba pratiti i po potrebi revidirati samo liječenje.

**- Metformin:** laktatna acidoza zbog metformina uzrokovana mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom s diureticima, osobito diureticima petlje. Metformin se ne smije primjenjivati kada razine kreatinina u plazmi premaše 15 mg/l (135 mikromol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 mikromol/l) u žena.

**- Jodirana kontrastna sredstva:** u slučajevima dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik pojave akutne renalne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva. Rehidracija se treba obaviti prije primjene jodirane komponente.

**- Kalcij (soli):** rizik od povišenih razina kalcija zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.

**- Ciklosporin, takrolimus:** rizik od povišenih razina kreatinina bez promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i kada ne postoji deplecija soli i vode.

**- Kortikosteroidi, tetrakosaktidi (sistemski put primjene):** smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje soli i vode zbog kortikosteroida).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Uzimajući u obzir učinke pojedinih komponenti ovog kombiniranog lijeka na trudnoću i dojenje, Co-Articel se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Co-Articel je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena Co-Articela se ne preporuča tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili primjenu Co-Articela, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

## Trudnoća

*Povezano s perindoprilom:*

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

Epidemiološki dokaz o riziku teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim malo povećanje rizika ne može se isključiti. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjensku terapiju antihipertenzivima koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, retardacija okoštavanja 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).

*Povezano s indapamidom:*

Podataka o uporabi indapamida kod trudnica nema ili su oni ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Dugotrajno izlaganje tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može izazvati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Istraživanja provedena na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke vezane uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru predostrožnosti, poželjno je izbjeći primjenu indapamida tijekom trudnoće.

## Dojenje

Co-Articel se ne preporuča tijekom dojenja.

*Povezano s perindoprilom:*

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

*Povezano s indapamidom:*

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mlijeko. Preosjetljivost na sulfonamidne derivate, može doći do pojave hipokalemije. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Indapamid je usko povezan s tiazidnim diureticima koji su, tijekom dojenja, povezani sa smanjenjem ili čak supresijom izlučivanja mlijeka.

Indapamid se ne preporuča tijekom dojenja.

## Plodnost

### *Zajedničko za perindopril i indapamid*

Istraživanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala nikakav učinak na plodnost kod ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3). Nisu očekivani učinci na plodnost kod ljudi.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Niti jedna od dviju djelatnih tvari, bilo samostalno ili u kombinaciji ne utječe 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 kombinacije s drugim antihipertenzivima.

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

## **4.8 Nuspojave**

### a. Sažetak sigurnosnog profila

Primjena perindoprila inhibira renin-angiotenzin-aldosteron os i ima tendenciju smanjenja gubitka kalija uzrokovanog indapamidom. 6% bolesnika na terapiji lijekom Co-Articel razvije hipokalemiju (razina kalija < 3,4 mmol/l).

Najčešće zamijećene nuspojave su:

- s perindoprilom: omaglica, glavobolja, parestezije, disgeuzija, poremećaji vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, abdominalna bol, konstipacija, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, spazmi mišića i astenija.
- indapamidom : reakcije preosjetljivosti, većinom kožne, kod osoba s predispozicijom za alergijske i astmatske reakcije, te makulopapularni osipi.

### b. Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zamijećene su u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka na tržište te su razvrstane prema sljedećim učestalostima: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Perindopril	Indapamid
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
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Preosjetljivost (reakcije, prvenstveno dermatološke, kod osoba s predispozicijom za alergijske i astmatske reakcije)	-	Često
<b>Endokrini poremećaji</b>	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	Manje često*	-
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	-
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	Nepoznato
	Hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko
	Deplecija kalija s hipokalemijom, posebno ozbiljnom u određenim visokorizičnim skupinama (vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Promjene raspoloženja	Manje često	-
	Povemećaj spavanja	Manje često	-
	Depresija	Manje često	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Omaglica	Često	-
	Glavobolja	Često	Rijetko
	Parestezije	Često	Rijetko
	Disgeuzija	Često	-
	Somnolencija	Manje često*	-
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato
	Moždani udar, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Mogućnost napadaja hepatičke encefalopatije u slučaju hepatičke insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato
<b>Poremećaji oka</b>	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta (vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato
	Zamagljeni vid	-	Nepoznato
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Vrtoglavica	Često	Rijetko
	Tinitus	Često	-
<b>Srčani poremećaji</b>	Palpitacije	Manje često*	-
	Tahikardija	Manje često*	-
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsku)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno fatalne)	-	Nepoznato



	(vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)		
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Hipotenzija (i učinci koji su povezani s hipotenzijom) (vidjeti dio 4.4)	Često	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Manje često*	-
	Navale crvenila	Rijetko	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Kašalj (vidjeti dio 4.4)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Bronhospazam	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Bol u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Rijetko
	Proljevi	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Rijetko
	Povraćanje	Često	Manje često
	Suha usta	Manje često	Rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Hepatitis (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Abnormalna jetrena funkcija	-	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Svrbež	Često	-
	Osip	Često	-
	Makulopapularni osip	-	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko
	Angioedem (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko
	Purpura	-	Manje često
	Pojačano znojenje	Manje često	-
	Fotosenzitivne reakcije	Manje često*	Nepoznato
	Pemfigoid	Manje često*	-
	Eritem multififormni	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	
	<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Mišićni spazmi	Često
Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa		-	Nepoznato
Artralgiya		Manje često*	-
Mialgiya		Manje često*	Nepoznato
Slabost mišića		-	Nepoznato
Rabdomioliza		-	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Oštećenje bubrega	Manje često	-
	Akutno bubrežno zatajenje	Rijetko	Vrlo rijetko
	Anurija/Oligurija	Rijetko	-
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	Manje često	-
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Astenija	Često	-
	Bolovi u prsištu	Manje često*	-
	Slabost	Manje često*	-
	Periferni edem	Manje često*	-

	Pireksija	Manje često*	-
	Umor	-	Rijetko
<b>Pretrage</b>	Porast vrijednosti ureje u serumu	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u serumu	Manje često*	-
	Porast vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko	-
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato
	Sniženje vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Porast vrijednosti glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Porast vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Padovi	Manje često*	-

\* Učestalost izračunata na temelju kliničkih ispitivanja štetnih učinaka iz spontanijh izvješća.

#### 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, 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).

#### Liječenje

Prve mjere koje treba poduzeti sastoje se od brzog odstranjivanja progutanog(ih) proizvoda ispiranjem želuca i/ili primjene aktivnog ugljena, a zatim uspostavljanja ravnoteže tekućine i elektrolita u specijaliziranom centru sve do povratka u normalu.

Ako se pojavi izrazita hipotenzija, može se liječiti postavljanjem bolesnika u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno može se dati intravenska infuzija fiziološke otopine ili se može primijeniti bilo koja druga metoda ekspanzije volumena.

Perindoprilat, djelatni oblik perindopрила, može se dijalizirati (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: perindopril i diuretici, ATK oznaka: C09BA04.

Lijek Co-Articel je kombinacija soli perindopril-tert-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i indapamida, klorosulfamoidnog diuretika. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz onih svake komponente zasebno, pored onih proizašlih iz aditivnog sinergističkog antihipertenzivnog učinka obju komponenti.

## Mehanizam djelovanja

### *Povezano s perindoprilom:*

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor), koji konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktivnu supstanciju; nadalje, enzim stimulira sekreciju aldosterona iz adrenalnog korteksa, te stimulira degradaciju bradikininina, vazodilatatorne supstancije, u inaktivne heptapeptide.

Ovo rezultira:

- smanjenjem sekrecije aldosterona, povećanjem aktivnosti renina u plazmi jer aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora, s preferencijalnim djelovanjem na vaskularni sustav u mišiću i bubregu, bez popratne retencije soli i vode ili refleksne tahikardije, kod kroničnog liječenja.

Antihipertenzivni učinak perindoprila postoji također u bolesnika s niskim ili normalnim koncentracijama renina.

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

Perindopril smanjuje rad srca:

- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenjem 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.

### *Povezano s indapamidom:*

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.

## Farmakodinamički učinci

### *Povezano s Co-Articelom:*

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

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 pacijentima s hipertenzijom s LVH-om (indeks mase lijevog ventrikula (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> kod muškaraca i > 100 g/m<sup>2</sup> kod žena) primijenjen je ili perindopril tert-butilamin 2 mg (što odgovara 2,5 mg perindopril arginina ili perindopril tosilata)/indapamid 0,625 mg ili enalapril 10 mg jednom dnevno tijekom jednogodišnjeg liječenja. Doza je prilagođavana ovisno o kontroli tlaka u krvi, do 8 mg perindopril tert-butilamina (što odgovara 10 mg perindopril arginina ili perindopril tosilata) i indapamida 2,5 mg ili enalapрила 40 mg jednom dnevno. Samo 34% ispitanika zadržalo je liječenje

perindopril tert-butilaminom od 2 mg (što odgovara 2,5 mg perindopril arginina ili perindopril tosilata)/indapamida 0,625mg (u odnosu na 20% s Enalaprilom 10 mg).

Na kraju liječenja, LVMI značajno je više smanjen u skupini s perindoprilom/indapamidom (- 10,1 g/m<sup>2</sup>) nego u skupini s enalaprilom (-1,1 g/m<sup>2</sup>) u cijeloj randomiziranoj populaciji bolesnika. Razlika između skupina u promjeni LVMI iznosila je -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Bolji učinak na LVMI postignut je perindoprilom 8 mg (što odgovara 10 mg perindopril tosilata)/indapamidom 2,5 mg.

Većano za krvni tlak, procijenjene srednje razlike između skupina u randomiziranoj populaciji 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.

#### *Povezano s peridoprilom:*

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj ili teškoj. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog 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 (*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.

U slučaju potrebe dodatak tiazidnog diuretika dovodi do aditivne sinergije.

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

#### *Povezano s indapamidom:*

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

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.

#### *Podaci kliničkih ispitivanja dvostruke blokade sustava renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs*

*Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su 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.

#### *Primjena kod djece*

Nisu dostupni podaci za primjenu Co-Articela kod djece.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

*Povezano s kombinacijom perindoprila i indapamida:*

Istodobna primjena perindoprila i indapamida ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u usporedbi s odvojenom primjenom.

*Povezano s perindoprilom:*

#### Apsorpcija i bioraspoloživost

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

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

#### Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vežanje 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 urinom, 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.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Eliminacija perindoprilata smanjena je u starijih osoba, 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 jetre*

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).

#### *Povezano s indapamidom:*

### 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.

### Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi 79%.

### Biotransformacija i eliminacija

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

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega:*

Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kombinacija 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 i toksične učinke na majku u štakora bez teratogenih učinaka.

Međutim, ove su nuspojave opažene pri dozama koje su mnogo veće od primjenjivanih terapijskih doza.

*Povezano s perindoprilom:*

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Mutagenost nije zabilježena u *in vitro* ili *in vivo* ispitivanjima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazala znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao klasa, induciraju štetne učinke na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i kongenitalne promjene u glodavaca i kunića: uočene su lezije na bubrezima i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

Kancerogenost nije utvrđena u dugotrajnim ispitivanjima provedenim na štakorima i miševima.

*Povezano s indapamidom:*

Najveće doze indapamida primijenjene oralno različitim vrstama životinja (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su egzacerbaciju diuretskih svojstava indapamida. Glavni simptomi intoksikacije tijekom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učinkom indapamida, npr. bradipneja i periferna vazodilatacija.

Toksikološka ispitivanja reprodukcije nisu pokazala embriotoksičnost niti teratogenost te plodnost nije bila ugrožena.

U ispitivanjima nisu uočeni mutageni ni kancerogeni učinci indapamida.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra tablete:*

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
natrijev hidrogenkarbonat  
škrob (kukuruzni), prethodno geliran  
povidon K30  
magnezijev stearat (E572)

*Ovojnica tablete:*

poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran (E1203)  
titanijev dioksid E171  
makrogol/PEG 3350 (E1521)  
talk (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

28 mjeseci.



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

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.  
Lijek ne zahtjeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

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

30, 50, 60 (2x30), 90 (3x30) ili 100 (2x50) filmom obloženih tableta u bijelom, neprozirnom, polipropilenskom spremniku opremljenim s zaštitnim polietilenskim usporivačem protoka i bijelim, neprozirnim polietilenskim zatvaračem s umetnutim sredstvom za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-054365653

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

26.10.2016./ 13.07.2021.

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

01. kolovoz 2022.