

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Co-Articel 5 mg/1,25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg perindopriltilosilata i 1,25 mg indapamida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 148,112 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Co-Articel 5 mg/1,25 mg filmom obložene tablete su bijele, bikonkveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsula, otprilike 5 mm široke i 10 mm dugačke, s oznakama "P" i "I" te urezom na jednoj strani i bez ikakvih oznaka na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije. Co-Articel filmom obložene tablete indicirane su u bolesnika čiji se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati samo perindoprilom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena doza je jedna Co-Articel 5 mg/1,25 mg filmom obložena tableta na dan. Tabletu treba uzeti kao jednu dozu, najbolje ujutro prije jela.

Ako je moguće, preporučuje se titracija individualne doze s pojedinim komponentama.

Co-Articel 5 mg/1,25 mg filmom obložene tablete treba primijeniti kada se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati s dozom od 2,5 mg/0,625 mg (pola filmom obložene tablete). Kada je klinički prihvatljivo, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na Co-Articel 5 mg/1,25 mg filmom obložene tablete.

Posebne populacije

Starije osobe (vidjeti dio 4.4.)

Liječenje se započinje nakon razmatranja odgovora krvnog tlaka i ako je funkcija bubrega uredna.

Oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.4.)

Lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min), preporučuje se započeti liječenje odgovarajućom dozom slobodne kombinacije.

Ako je klirens kreatinina jednak ili veći od 60 ml/min, prilagođavanje doze nije potrebno.

Bolesnikovo stanje se obično nadzire čestim mjerenjima razina kalija i kreatinina u serumu.

Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4. i 5.2.)

Kod teškog jetrenog oštećenja, liječenje je kontraindicirano.

U bolesnika s umjerenim jetrenim oštećenjem, prilagodba doze nije neophodna.

Pedijatrijska populacija

Co-Articel filmom obložene tablete ne smiju se primjenjivati u djece i adolescenata jer djelotvornost i sigurnost perindoprila/indapamida u toj dobnoj skupini nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Povezane s perindoprilom:

- preosjetljivost na perindopril ili bilo koji drugi ACE inhibitor,
- pojava angioedema u prošlosti (Quinckeov edem) povezana s prijašnjim liječenjem ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4.),
- nasljedni ili idiopatski angioedem,
- drugo i treće tromjesečje 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 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.),
- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Primjena Co-Articela 5 mg/1,25 mg se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.),
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4.).

Povezane s indapamidom:

- preosjetljivost na indapamid ili bilo koji drugi sulfonamid
- teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)
- hepatična encefalopatija
- teško oštećenje jetre
- hipokalemija

Povezane s kombinacijom perindoprila i indapamida:

- preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Zbog ograničenog 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 se obično ne preporučuje s ovom kombinacijom perindoprila i indapamida (vidjeti dio 4.5.).

Povezano s perindoprilom:

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 samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Lijekovi koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

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

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljene U bolesnika koji primaju ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Osobit oprez u primjeni perindoprila potreban je u bolesnika s kolagenskom bolesti krvnih žila ili s istodobnom primjenom imunosupresiva, alopurinola ili prokainamida, ili kombinacije ovih čimbenika koji kompliciraju situaciju, pogotovo uz postojeće oštećenje funkcije bubrega. Neki od tih bolesnika razvili su teške infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivno antibiotsko liječenje.

Ako se perindopril primjenjuje u takvih bolesnika, savjetuje se periodičko praćenje broja leukocita, a bolesnike treba uputiti da prijave svaki znak infekcije liječniku (npr. grlobolja, vrućica) (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Renovaskularna hipertenzija

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3.). 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, sluznica, jezika, glotisa i/ili larinksa bio je rijetko prijavljen u bolesnika koji su bili liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8.). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U takvih bolesnika, liječenje perindoprilom mora se odmah prekinuti, a bolesnika odgovarajuće nadzirati kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma. U slučajevima kod kojih je otok ograničen na lice i usne, stanje se obično razrješava bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s laringealnim edemom može biti smrtonosan. Otok jezika, glotisa ili grla može uzrokovati opstrukciju dišnih putova, stoga treba odmah pružiti prvu pomoć. Bolesniku treba dati supkutanu injekciju 0,3 ml do 0,5 ml otopine adrenalina u omjeru 1:1000 i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti dišnih puteva.

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

U bolesnika koji su u prošlosti imali Quinckeov edem koji nije bio povezan s primjenom ACE inhibitora, rizik od njegove pojave je veći uz primjenu ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

Intestinalni angioedem je rijetko zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ti bolesnici su imali abdominalnu bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u pojedinim slučajevima nije bilo prethodnog facijalnog angioedema, a razine C-1 esteraze bile su normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su uključivali abdominalni CT, ultrazvuk ili prilikom kirurškog zahvata te prema simptomima koji su se povukli nakon prekida primjene ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu u bolesnika na ACE inhibitorima koji imaju abdominalnu bol.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3.). Primjena sakubitripla/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5.). Treba biti oprezan prije započinjanja 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 desenzibilizacije

Zabilježeni su izolirani slučajevi bolesnika koji su imali produljene, po život opasne anafilaktoidne reakcije za vrijeme uzimanja ACE inhibitora, a tijekom desenzibilizacijskog tretmana otrovom opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitore treba koristiti s oprezom u alergičnih bolesnika liječenih desenzibilizacijom i izbjegavati ih u bolesnika na imunoterapiji otrovom. Međutim, ove reakcije mogu se spriječiti privremenom obustavom ACE inhibitora najmanje 24 sata prije liječenja u bolesnika kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzibilizacija.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom su rijetko iskusili po život opasne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije se mogu izbjeći privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije prijavljene su u bolesnika dijaliziranih visokopropusnim membranama (npr., AN 69®) i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih bolesnika treba razmotriti uporabu drugog tipa dijalizacijske membrane ili primjenu druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

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 je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba u zamjenu dati alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, te ukoliko je primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Povezano s indapamidom:

Hepatička encefalopatija

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

Fotosenzitivnost

Zabilježeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija uz tiazide i tiazidima srodne diuretike (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave fotosenzitivnih reakcija tijekom liječenja, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se zaštita područja kože izloženih sunčevoj svjetlosti ili umjetnim UVA zrakama.

Mjere opreza pri uporabi

Zajedničko perindoprilu i indapamidu

Oštećenje bubrega

U slučajevima teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), liječenje je kontraindicirano.

U nekih bolesnika s hipertenzijom, bez prethodno postojećih bubrežnih lezija i kod kojih bubrežne krvne pretrage pokazuju funkcionalnu insuficijenciju bubrega, liječenje treba prekinuti i nakon toga nastaviti ili sa smanjenom dozom ili samo s jednom od djelatnih tvari.

U tih bolesnika razine kalija i kreatinina trebaju se (u pravilu) redovito mjeriti - na početku, nakon dva tjedna liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tijekom terapijskog stabilizacijskog perioda. Zatajenje bubrega je zamijećeno uglavnom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležećim zatajenjem bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije.

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

Hipotenzija i manjak vode i elektrolita

U bolesnika s postojećim nedostatkom natrija (osobito u onih sa stenozom bubrežne arterije) postoji rizik od iznenadnog pada krvnog tlaka. Kliničke znakove sniženih razina vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti u bolesnika koji imaju proljev ili povraćaju, treba sustavno provjeravati. U takvih bolesnika, razine elektrolita u plazmi treba redovito kontrolirati.

Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije fiziološke otopine.

Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Nakon što se postignu zadovoljavajući volumen krvi i krvni tlak, liječenje se može nastaviti ili s manjom dozom ili samo s jednom od djelatnih tvari.

Razina kalija

Kombinacija perindoprila i indapamida ne sprečava pojavu hipokalijemije, osobito ne u bolesnika s dijabetesom ili zatajenjem bubrega. Razine kalija u serumu moraju se redovito nadzirati, kao i kod ostalih antihipertenziva koji sadrže diuretik.

Povezano s perindoprilom:

Kašalj

U bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, zamijećen je perzistentni suhi kašalj, koji se povlači nakon obustave liječenja. Etiologija tog simptoma može biti jatrogena. Kada je ACE inhibitor još uvijek najbolji izbor, može se razmotriti nastavak liječenja.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost perindoprila, primjenjenog samostalno ili u kombinaciji, u djece i adolescenata nije utvrđena.

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili insuficijencije bubrega (u slučajevima insuficijencije srca, nedostatka vode i elektrolita, itd.)

Opažena je izrazita stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, osobito tijekom znatnijih nedostataka vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili produljeno liječenje diureticima), u bolesnika kod kojih je krvni tlak na početku bio nizak, u slučajevima stenozne bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemima i ascitesom.

Posljedično, onemogućavanje ovog sustava pomoću inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima može uzrokovati, osobito u vrijeme prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenadni pad krvnog tlaka i/ili povišenje razina kreatinina u plazmi, upućujući na funkcionalnu insuficijenciju bubrega. Nastanak ove pojave može ponekad biti akutan, iako rijetko i uz različito vrijeme potrebno za razvoj.

U takvim slučajevima, liječenje treba započeti nižom dozom i zatim je postupno povećavati.

Starije osobe

Prije početka liječenja, potrebno je provesti testove bubrežne funkcije i odrediti razine kalija. Početna doza se zatim prilagođava prema vrijednostima krvnog tlaka, osobito u bolesnika s manjkom vode i elektrolita, kako bi se spriječila iznenadna hipotenzija.

Ateroskleroza

U svih bolesnika postoji rizik od hipotenzije; međutim u bolesnika s ishemičnom bolešću srca ili insuficijentnim moždanim protokom krvi, treba postupati s osobitim oprezom i započeti terapiju s niskom dozom lijeka.

Renovaskularna hipertenzija

Bolesnici s renovaskularnom hipertenzijom trebali bi se kirurški liječiti (revaskularizacija). Ipak, ACE inhibitori mogu biti korisni u takvih bolesnika dok čekaju na operaciju ili ukoliko takav zahvat nije moguć.

Ako se Co-Articel filmom obložene tablete propišu bolesnicima s poznatom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije, liječenje treba započeti u bolnici s niskom dozom, te nadzirati funkciju bubrega i razine kalija jer je u pojedinim bolesnika zamijećena insuficijencija funkcije bubrega koja se povukla nakon prekida liječenja.

Zatajenje srca/teška srčana insuficijencija

U bolesnika s teškim zatajenjem srca (IV. stupnja) liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom i sa sniženom početnom dozom.

U bolesnika s hipertenzijom i koronarnom insuficijencijom liječenje beta-blokatorima ne smije se prekinuti, nego beta blokatoru treba dodati ACE inhibitor.

Bolesnici sa šećernom bolešću

U bolesnika oboljelih od šećerne bolesti ovisne o inzulinu, (spontana sklonost povišenim vrijednostima kalija) liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom. U dijabetičara prethodno liječenih oralnim antidijabetičkim lijekovima ili inzulinom, razina glukoze u krvi treba se pažljivo nadzirati tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Etničke razlike

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, očito je da je perindopril manje djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase nego u pripadnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji pripadnika crne rase.

Kirurški zahvati/anestezija

ACE inhibitori mogu uzrokovati hipotenziju tijekom anestezije, osobito kada anestetik također ima hipotenzivni potencijal. Zbog toga se preporučuje prekinuti liječenje ACE inhibitorima s produljenim djelovanjem, kao što je perindopril, jedan dan prije operativnog zahvata, ukoliko je moguće.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/ hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitori se trebaju koristiti s posebnim oprezom u bolesnika s opstrukcijom izlaznog dijela lijeve klijetke.

Zatajenje jetre

Rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji počinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne jetrene nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i koji razviju žuticu ili izraženi porast jetrenih enzima trebaju prekinuti s uzimanjem ACE inhibitora te ih se treba pažljivo 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 u 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 u 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

Razina natrija

Razina natrija se treba odrediti prije početka liječenja, a nakon toga u redovitim intervalima. Sniženje razine natrija može u početku biti bez simptoma te je zbog toga neophodno redovito nadziranje, koje treba biti češće u starijih i u bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.). Svako liječenje diureticima može uzrokovati hiponatremiju, ponekad s ozbiljnim posljedicama. Hiponatremija s hipovolemijom odgovorne su za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak iona kalcija može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka su blagi.

Razina kalija

Deplecija kalija s hipokalemijom je glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rhabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalemije. Rizik od pojave hipokalemije (niže od 3,4 mmol/L) treba prevenirati kod pojedinih visokorizičnih populacija kao što su stariji i/ili pothranjeni bolesnici, bez obzira uzimaju li ili ne više lijekova, bolesnici s cirozom praćenom edemima i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca.

U takvih bolesnika, hipokalemija povećava kardiotskičnost srčanih glikozida i rizik od aritmija.

Bolesnici s produljenim QT intervalom su također izloženi riziku, bilo da je bolest kongenitalna ili jatrogena. Hipokalemija i bradikardija su predisponirajući čimbenici za nastanak teških aritmija, osobito *torsades de pointes*, što može biti i fatalno.

U svih tih bolesnika, neophodno je učestalije nadziranje razine kalija. Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba učiniti tijekom prvog tjedna liječenja. Ukoliko se ustanovi hipokalemija, neophodno ju je

korigirati. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razina kalcija

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati blago i prolazno povišenje razina kalcija u plazmi. Znatno povišene razine kalcija mogu ukazati na nedijagnosticirani hiperparatireoidizam. Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

Razina magnezija u plazmi

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

Glukoza u krvi

Nadziranje razine glukoze u krvi je važno u bolesnika sa šećernom bolešću, osobito u prisutnosti hipokalijemije.

Mokraćna kiselina

Skлонost napadima uloga (gihta) povećana je u bolesnika s hiperurikemijom.

Bubrežna funkcija i diuretici

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici potpuno su djelotvorni samo kada je funkcija bubrega uredna ili minimalno oslabljena (razine kreatinina niže od približno 25 mg/L, tj. 220 $\mu\text{mol/L}$ u odraslih). U starijih bolesnika, razine kreatinina u plazmi trebaju biti prilagođene u odnosu na dob, tjelesnu težinu i spol, sukladno Cockroftovoj formuli:

$Cl_{cr} = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna težina} / 0,814 \times \text{razina kreatinina u plazmi}$.
pri čemu je: dob izražena u godinama
 tjelesna masa u kg
 razina kreatinina u plazmi u $\mu\text{mol/L}$.

Ova formula je prikladna za starije muškarce, dok je u žena potrebna prilagodba množenjem rezultata s 0,85.

Hipovolemija, kao rezultat gubitka vode i natrija potaknutog diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može dovesti do povišenja razina ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna bubrežna insuficijencija nema neželjenih posljedica u bolesnika s urednom funkcijom bubrega, ali može pogoršati ranije nastalo oštećenje bubrega.

Sportaši

Sportaši moraju biti upozoreni da ovaj lijek sadržava djelatnu tvar koja može dati pozitivnu reakciju kod testiranja na doping.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratičnu reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je prije moguće. Ako se intraokularni tlak i dalje ne može kontrolirati, treba razmotriti hitno liječenje lijekovima ili kirurškim zahvatom. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

Pomoćne tvari

Laktoza

Co-Articel tablete sadrže laktozu. 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 dozi, 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: Reverzibilni porast koncentracije u serumu i pojava toksičnosti litija opisani su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Primjena perindoprila u kombinaciji s indapamidom zajedno s litijem se ne preporučuje; no ukoliko je kombinacija ACE inhibitora i diuretika koji šteti kalij neophodna, nužno je pomno nadziranje razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

- **Baklofen:** Baklofen pojačava antihipertenzivni učinak. Potrebno je nadziranje krvnog tlaka i bubrežne funkcije, te ukoliko je neophodno, prilagođavanje doze antihipertenziva.
- **Nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozi > 3g/dan):** Kod istodobne primjene ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzinog učinka. Istodobna primjena ACE-inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega te porasta serumskog kalija, osobito u bolesnika s već postojećom smanjenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba primjereno hidrirati uz pomno nadziranje funkcije bubrega nakon započinjanja istodobne terapije, te periodički nakon toga.

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:

Imipraminu slični antidepressivi (triciklični), neuroleptici: Povećani su antihipertenzivni učinak i 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, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4. i 5.1.).

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Primjena sakubitripla/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotrila, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, u nekih bolesnika liječenih Co-Articelom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povisuju pojavu hiperkalijemije: aliskiren,

solu 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 bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega povećan je rizik od hiperkalijemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti.

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

Istodobna primjena koja se ne preporučuje:

Aliskiren: U bolesnika, osim dijabetičara ili onih s oštećenom funkcijom bubrega, povećan je rizik od hiperkalijemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti.

Istodobna primjena ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora: Literatura navodi da je u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa, istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora povezana s učestalijom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega), u odnosu na samostalnu primjenu lijeka koji utječe na sustav 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: Povećan je rizik od nuspojava poput angioneurotskog edema (angioedem).

Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid), kalij (soli): Hiperkalijemija (potencijalno smrtonosna), pogotovo u kombinaciji s oštećenjem funkcije bubrega (dodatni učinci hiperkalijemije). Ne preporučuje se kombinacija perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena ipak nužna, treba ih uzimati s oprezom i uz često praćenje razine kalija u serumu. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio „Istodobna primjena koja 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 pojačati učinak snižavanja glukoze u krvi te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je veća vjerojatnost te pojave tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja te u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Diuretici koji ne štede kalij: U bolesnika koji uzimaju diuretike, a osobito u onih s nedostatkom volumena i/ili soli, može doći do prekomjernog smanjenja krvnog tlaka na početku terapije ACE inhibitorom. Mogućnost sniženja krvnog tlaka može se umanjiti prestankom uzimanja diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli prije početka liječenja s niskim dozama perindoprila, koje se potom povećavaju.

Pri arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili soli, potrebno je prestati uzimati diuretik prije početka liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se diuretik koji ne štedi kalij može ponovno uzimati ili se liječenje ACE inhibitorom mora započeti s niskom dozom koja se postupno povećava.

Pri liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba početi vrlo niskim dozama, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne štedi kalij.

U svih bolesnika, 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 II.-IV. stupnja (prema NYHA klasifikaciji) s ejekcijskom frakcijom <40%, a koje je prethodno liječeno ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povećan je rizik od hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito u slučaju nepoštivanja preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova.

Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.

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

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:

Antihipertenzivi i vazodilatatori: Istodobna primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivni učinak perindopрила. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni tlak.

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.).

Simptomimetici: Simptomimetici mogu smanjiti antihipertenzijske učinke ACE inhibitora.

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

Povezano s indapamidom:

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

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

- antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid);
- antiaritmici skupine III (npr. arniodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol);
- pojedini antipsihotici
fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin)
benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol)
drugi antipsihotici (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 ukoliko je potrebno: praćenje QT intervala.

Lijekovi za snižavanje razine kalija: Amfotericin B (intravenski), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavni), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi povećavaju rizik od hipokalijemije (aditivni učinak). Razine kalija treba nadzirati i po potrebi korigirati. Poseban oprez je neophodan u bolesnika koji uzimaju srčane glikozide. Trebaju im biti propisani nestimulirajući laksativi.

- **Preparati digitalisa:** Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa. Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija u krvnoj plazmi, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja..
- **Alopurinol:** Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Istodobna primjena koja zahtijeva umjerenu pozornost:

- **Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren):** Iako su racionalne kombinacije kod nekih bolesnika korisne, i dalje se mogu pojaviti hipokalijemija ili hiperkalijemija (posebice u

bolesnika sa zatajenjem bubrega ili šećernom bolešću). Kalij u plazmi i EKG treba pratiti i po potrebi revidirati liječenje.

- **Metformin:** Laktatna acidoza zbog metformina uzrokovana mogućom insuficijencijom funkcije bubrega povezanom s diureticima, osobito diureticima Henleove 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.
- **Jodirano kontrastno sredstvo:** 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, tetrakozaktidi (sistemski put primjene):** Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje soli i vode zbog kortikosteroida).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije lijeka na trudnoću i dojenje, Co- Articel se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Co-Articel je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Co-Articel je kontraindiciran 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 koji se odnosi na rizik od pojave teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije uvjerljiv; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja ACE inhibitorom smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativnu antihipertenzivnu terapiju, koje ima utvrđen bolji sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te prijeći na alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i kostiju lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore trebaju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Povezano s indapamidom:

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

Ispitivanja provedena na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3.).

Kao mjeru opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu indapamida tijekom trudnoće.

Dojenje

Primjena lijeka Co-Articel nije preporučena tijekom dojenja.

Povezano s perindoprilom:

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

Povezano s indapamidom:

Nedostaju podaci o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mlijeko. Moguća je pojava preosjetljivosti na sulfonamidne derivate i hipokalijemije. 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 nije preporučena tijekom dojenja.

Plodnost

Zajedničko za perindopril i indapamid

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Niti jedna od dviju djelatnih tvari, bilo samostalno ili u kombinaciji, ne utječe na pozornost, međutim u pojedinih bolesnika se mogu pojaviti individualne reakcije vezane uz sniženi krvni tlak, osobito na početku liječenja ili kod kombinacije s drugim antihipertenzivima.

Kao rezultat tih utjecaja, bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti smanjena.

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Perindopril inhibira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i smanjuje gubitak kalija uzrokovan indapamidom.

U 4% bolesnika koji se liječe kombinacijom perindoprila i indapamida javila se hipokalijemija (razina kalija < 3,4 mmol/L).

Najčešće zabilježene nuspojave su:

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

b. Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene 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 procijeniti na temelju 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	
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti (u prvom redu kožne u osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije)	-	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	Manje često*	-
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	-
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	Manje često
	Hiperkalcijemija	-	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija	-	Često
	Hipokloremija		Rijetko
	Hipomagnezijemija		Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Manje često	-
	Depresija	Manje često	-
	Poremećaji sna	Manje često	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često	-
	Glavobolja	Često	Rijetko
	Parestezija	Često	Rijetko
	Disgeuzija	Često	-
	Somnolencija	Manje često*	-
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato
	Moždani udar, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-
	Mogući nastanak hepatičke encefalopatije u slučaju hepatičke insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Miopija (vidjeti dio 4.4.)	-	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato
	Efuzija žilnice	-	Nepoznato
	Zamućen vid	-	Nepoznato
Poremećaji uha i	Tinitus	Često	-

labirinta	Vrtoglavica	Često	Rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-
	Tahikardija	Manje često*	-
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	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) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci koji su povezani s hipotenzijom) (vidjeti dio 4.4.)	Često	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Manje često*	-
	Navale crvenila	Rijetko*	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj (vidjeti dio 4.4.)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Bronhospazam	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Rijetko
	Proljev	Često	-
	Dispepsija	Često	-
	Mučnina	Često	Rijetko
	Povraćanje	Često	Manje često
	Suhoća usta	Manje često	Rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Abnormalna jetrena funkcija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	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
	Hiperhidroza	Manje često	-
	Reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	Nepoznato
	Pemfigoid	Manje često*	-
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Spazam mišića	Često	Nepoznato
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato
	Artralgija	Manje često*	-
	Mialgija	Manje često*	-
	Slabost mišića	-	Nepoznato
	Rabdomioliza	-	Nepoznato
Poremećaji	Zatajenje bubrega	Manje često	Vrlo rijetko

bubrega i mokraćnog sustava	Anurija/Oligurija	Rijetko*	
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Erektilna disfunkcija	Manje često	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	-
	Bol u prsima	Manje često*	-
	Opće loše stanje	Manje često*	-
	Periferni edemi	Manje često*	-
	Pireksija	Manje često*	-
	Umor	-	Rijetko
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u serumu	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u serumu	Manje često*	-
	Porast vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko	-
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato
	Snižanje 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 u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Nepoznato
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Manje često*	-

* Učestalost izračunata na temelju kliničkih ispitivanja za nuspojave iz spontanijh prijava.

Opis odabranih nuspojava

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najčešći simptom predoziranja je hipotenzija, ponekad praćena mučninom, povraćanjem, grčevima, omaglicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može napredovati sve do anurije (zbog hipovolemije). Mogu se pojaviti poremećaji soli i vode (niska razina natrija, niska razina kalija).

Liječenje

Prve mjere koje treba poduzeti uključuju brzo odstranjivanje progutanog proizvoda gastričnim lavažom i/ili primjenom aktivnog ugljena, a zatim od nadoknade tekućine i elektrolita u specijaliziranom centru dok se ne vrate u normalu.

Ako se pojavi izrazita hipotenzija, bolesnika treba smjestiti u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno, može se intravenski dati fiziološka otopina ili primjeniti neka druga mjera za povećanje volumena.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Co-Articel filmom obložene tablete su kombinacija perindopriltilosilata, inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i indapamida, klorosulfamoidnog diuretika. Njegova farmakološka svojstva proizlaze iz svojstava pojedinačnih djelatnih tvari i sinergijskog djelovanja obje djelatne tvari kombinacije.

Mehanizam djelovanja

Povezano s kombinacijom perindoprila i indapamida

Kada se obje komponente uzimaju u kombinaciji, njihovi individualni antihipertenzivni učinci se sinergistički povećavaju.

Povezano s perindoprilom

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) koji prevodi angiotenzin I u angiotenzin II, koji je vazokonstriktor. Osim toga, ACE potiče sekreciju aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde kao i degradaciju bradikinina, vazodilatatora, u inaktivne heptapeptide.

Ovo rezultira:

- smanjenjem izlučivanja aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi jer aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog otpora periferne cirkulacije, s prvenstvenim djelovanjem na vaskularni sustav u mišićima i bubrežima, bez popratne retencije soli i vode ili refleksne tahikardije tijekom dugotrajnog liječenja.

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

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita perindoprilata. Drugi metaboliti nisu aktivni.

Perindopril smanjuje rad srca:

- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje volumnog opterećenja,
- smanjenjem ukupnog otpora periferne cirkulacije: smanjenje tlačnog opterećenja.

Ispitivanja primjene perindoprila u bolesnika s insuficijencijom srca su pokazala:

- smanjenje tlakova punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanih indeksa,
- povećanje prokrvljenosti mišića.

Rezultati testova opterećenja su isto tako poboljšani.

Povezano s indapamidom

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom i farmakološki je srodan tiazidnim diureticima. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu. On povećava bubrežnu ekskreciju natrija i klorida, a u manjoj mjeri kalija i magnezija, te na taj način povećava izlučivanje urina uz postizanje antihipertenzivnog učinka.

Farmakodinamički učinci

Povezano s kombinacijom perindopрила i indapamida

U bolesnika s hipertenzijom bez obzira na dob ovaj lijek pokazuje antihipertenzivni učinak ovisan o dozi na dijastolički i sistolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju. Antihipertenzivni učinak traje 24 sata. Sniženje arterijskog tlaka postiže se za manje od mjesec dana bez pojave tahifilaksije; prekid liječenja nema povratni učinak („rebound effect“). Kliničkim je ispitivanjima utvrđeno da istodobna primjena perindopрила i indapamida izaziva sinergistički antihipertenzivni učinak u odnosu na primjenu svakog lijeka u monoterapiji.

U PICXEL, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, ehokardiografijom je ocjenjivan učinak kombinacije perindopril/indapamid na LVH (hipertrofija lijevog ventrikla) u usporedbi s monoterapijom enalaprilom.

U PICXEL ispitivanju, hipertenzivni bolesnici s LVH (definiran kao indeks mase lijevog ventrikula (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ kod muškaraca i $> 100 \text{ g/m}^2$ kod žena) randomizirani su ili na perindopril tert-butilamin od 2 mg (ekvivalentan 2,5 mg perindopрила)/indapamid 0,625 mg ili na enalapril 10 mg jednom na dan tijekom jednogodišnjeg liječenja. Doza je prilagođena prema odgovoru krvnog tlaka, do 8 mg perindopril tert-butilamina (ekvivalentno 10 mg perindopрила) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapila jednom na dan. Samo 34% ispitanika ostalo na terapiji s 2 mg perindopril tert-butilaminom (ekvivalentno 2,5 mg perindopрила)/indapamid 0,625 mg (u usporedbi s 20% liječenih s 10 mg enalapila).

Na kraju liječenja, LVMI je značajno više smanjen u skupini bolesnika liječenih s perindoprilom/indapamidom ($-10,1 \text{ g/m}^2$) nego u skupini bolesnika liječenih s enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$). 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 višim dozama kombinacije perindopril/indapamid (10 mg/2,5 mg).

U randomiziranoj populaciji prosječne razlike u smanjenju krvnog tlaka iznosile su $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI (od $-7,9$ do $-3,7$), $p < 0,0001$) za sistolički krvni tlak, odnosno $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI (od $-3,6$ do $-0,9$), $p = 0,0004$) za dijastolički krvni tlak, u korist skupine liječene kombinacijom perindopril/indapamid.

Povezano s perindoprilom

Perindopril je učinkovit u bolesnika s blagom, umjerenom ili teškom hipertenzijom. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnog tlaka je opaženo u ležećem i stojećem položaju.

Antihipertenzivni učinak nakon jedne doze maksimalan je 4 do 6 sati nakon primjene i održava se kroz 24 sata.

Nakon 24 sata, stupanj rezidualne inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima je visok, približno 80%. U bolesnika koji reagiraju na liječenje, normalizacija krvnog tlaka se postiže tijekom prvog mjeseca i održava se bez tahifilaksije.

Ustezanje liječenja nema povratni učinak na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatacijska svojstva: vraća elastičnost glavnih arterijskih stabala, ispravlja histomorfometrijske promjene u otporu arterija i smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Ako je potrebno, može se postići dodatni sinergistički učinak dodavanjem tiazidnog diuretika.

Ako se inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima kombinira s tiazidnim diuretikom, smanjuje se rizik od hipokalijemije povezane s primjenom diuretika u monoterapiji.

Povezano s indapamidom

Kada se koristi kao monoterapija, indapamid ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj učinak je vidljiv već pri dozama koje imaju minimalna diuretska svojstva.

Antihipertenzivni učinak indapamida je proporcionalan poboljšanju arterijske rastezljivosti i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Ako se doze tiazidnih i tiazidu srodnih diuretika prekorače iznad preporučenih, antihipertenzivni učinak dostiže maksimum, dok se nuspojave nastavljaju pojačavati.

Zbog toga, ako liječenje nije djelotvorno, dozu ovog lijeka ne treba povećavati.

Kratkoročno, srednjoročno i dugoročno, u hipertenzivnih bolesnika indapamid:

- nema utjecaja na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola,
- nema utjecaja na metabolizam ugljikohidrata, čak ni u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni kombinacije perindoprila i indapamida u djece.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Povezano s kombinacijom perindoprila i indapamida:

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

Povezano s perindoprilom:

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, perindopril se brzo apsorbira. Vršne koncentracije se postižu unutar 1 sata. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Ingestija hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, pa perindopril treba uzimati peroralno u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vežanje perindoprilata na proteine plazme je slabo (oko 20% na angiotenzin konvertirajući enzim), ali ovisi o koncentraciji.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

Dokazana je linearna povezanost između doze perindoprila i njegove bioraspoloživosti.

Posebne populacije

Starije osobe

Eliminacija perindoprilata sporija je u starijih osoba, bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

Oštećenje bubrega

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

U slučaju dijalize

Klirens perindoprilata 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.).

Povezano s indapamidom

Apsorpcija

Indapamid se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog trakta.

U ljudi postiže vršnu koncentraciju u plazmi približno 1 sat nakon peroralne primjene.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi 79%.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je između 14 i 24 sata (18 sati u prosjeku). Ponovljena primjena ne dovodi do akumulacije lijeka. Indapamid se izlučuje iz tijela uglavnom mokraćom (70% od doze) i stolicom (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Povezano s perindoprilom i indapamidom

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 a toksičan učinak na majku povećava se kod štakora (u usporedbi s perindoprilom).

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

Neklinička ispitivanja provedena odvojeno za perindopril i indapamid nisu ukazala na genotoksični, kancerogeni ili teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza, hidrat

kukuruzni škrob

natrijev hidrogenkarbonat

škrob (kukuruzni), prethodno geliran

povidon K30

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran

titanijev dioksid (E171)

makrogol/PEG 3350

talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

28 mjeseci

6 mjeseci nakon prvog otvaranja uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtjeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 filmom obloženih tableta u bijeloj neprozirnoj PP bočici s bijelim neprozirnim PE zatvaračem i sredstvom za sušenje, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

Co-Articel 5 mg / 1,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-954176708

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja : 23. studeni 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. listopada 2023.