

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 10 mg perindopril-arginínu (čo zodpovedá 6,790 mg perindoprilu) a 2,5 mg indapamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela alebo takmer biela okrúhla bikonvexná tableta s vyrytou značkou A2 na jednej strane tablety. Rozmer tablety: priemer približne 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg je indikovaná ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie pacientom, ktorých krvný tlak už je kontrolovaný perindoprilom a indapamidom podávanými súbežne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajná dávka je jedna tableta Co-Prenessy Neo 10 mg/2,5 mg jedenkrát denne, prednostne užitá ráno a pred jedlom.

Starší ľudia (pozri časť 4.4)

U starších ľudí sa musí hladina kreatinínu v plazme prispôbiť veku, hmotnosti a pohlaviu. Starší ľudia môžu byť liečení pri normálnej funkcii obličiek a po posúdení odpovede krvného tlaku.

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

U pacientov so závažnou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

Bežné lekárske sledovanie stavu pacienta má zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)

Pri závažnej poruche funkcie pečene je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie perindopril-arginínu/indapamidu sa v pediatrickej populácii zatiaľ nestanovila. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg sa nemá používať u detí a dospelých.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor;
- angionedém v anamnéze (Quinckeho edém) v súvislosti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4);
- dedičný alebo idiopatický angioedém;
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- súbežné užívanie Co-Prenessy Neo 10 mg/2,5 mg s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1);
- súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5);
- extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5);
- významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jedinej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Súvisiace s indapamidom:

- precitlivosť na liečivo alebo akýkoľvek iný sulfónamid;
- hepatálna encefalopatia;
- závažná porucha funkcie pečene;
- hypokaliémia.

Súvisiace s Co-Prenessou Neo 10 mg/2,5 mg:

- precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- závažná a stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 60 \text{ ml/min}$);

Pre nedostatok adekvátnych terapeutických skúseností sa Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg nemá používať:

- u dialyzovaných pacientov;
- u pacientov s neliečeným dekompenzovaným zlyhávaním srdca.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Spoločné pre perindopril a indapamid

Lítium

Lítium s kombináciou perindoprilu a indapamidu sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Súvisiace s perindoprilom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Draslík šetriace lieky, doplnky draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka

Všeobecne sa neodporúča kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, doplnkov draslíka alebo náhrad solí s obsahom draslíka (pozri časť 4.5).

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov užívajúcich inhibitory ACE bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má užívať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým cievnym ochorením, u pacientov s imunosupresívnou liečbou, s liečbou alopurinolom alebo prokainamidom, alebo kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak už je pred liečbou prítomná porucha funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa rozvinuli vážne infekcie, ktoré v niektorých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u týchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet bielych krviniek a pacienti majú byť poučení o tom, že majú hlásiť akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčku) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky liečených inhibítormi ACE (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť priťažujúcim faktorom. Zníženie renálnej funkcie sa môže vyskytnúť s iba minimálnymi zmenami sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Precitlivenosť/angioedém

Angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana bol zriedkavo hlásený u pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8). Môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa perindopril má ihneď vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie, aby sa zaistil úplný ústup príznakov ešte pred prepustením pacienta. V takých prípadoch, keď bol opuch obmedzený na oblasť tváre a pier, sa stav vo všeobecnosti upravil bez liečby, hoci sa pri zmiernení príznakov antihistaminiká ukázali ako užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtanu môže byť fatálny. V prípade, že je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má ihneď začať s príslušnou liečbou, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov černošskej rasy, ktorí dostávali inhibitory ACE, bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi inej rasy.

Pacienti s angioedémom v anamnéze nesúvisiacim s liečbou inhibítormi ACE môžu mať vyššie riziko angioedému pri užívaní ACE inhibítora (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. U týchto pacientov bola prítomná bolesť brucha (s nauzeou alebo vracaním, alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre a s hladinami C-1 esterázy v norme. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetrovaniami vrátane CT brucha alebo ultrazvuku alebo počas chirurgického zákroku, pričom príznaky ustúpili po ukončení liečby inhibítormi ACE. Intestinálny angioedém má byť zaradený do diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha užívajúcich inhibitory ACE.

Súbežné užívanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od užitia poslednej dávky perindoprilu. Po ukončení liečby sakubitrilom/valsartanom sa

liečba perindoprilom nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie iných inhibítorov NEP (napr. racekadotrilu) a ACE inhibítorov môže tiež zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto je u pacientov užívajúcich perindopril pred začatím liečby inhibítormi NEP potrebné starostlivé zhodnotenie prínosu/rizika.

Súbežné užívanie inhibítorov mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti užívajúci súbežne inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môžu mať vyššie riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Boli zaznamenané ojedinelé hlásenia o pacientoch, ktorí mali pretrvávajúce život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie pri užívaní ACE inhibítorov počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokridlovcov (včely, osy). ACE inhibítory sa majú používať s opatnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou a je potrebné vyhnúť sa liečbe inhibítormi ACE u pacientov, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. Týmto anafylaktoidným reakciám sa však dá predísť dočasným prerušením liečby inhibítorom ACE aspoň 24 hodín pred liečbou u pacientov, ktorí vyžadujú aj liečbu inhibítorom ACE aj desenzibilizáciu.

Anafylaktoidné reakcie počas LDL aferézy

Zriedkavo mali pacienti užívajúci inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) dextránsulfátom život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným prerušením liečby inhibítorom ACE pred každou aferézou.

Hemodialyzovaní pacienti

Anafylaktoidné reakcie sa zaznamenali u pacientov dialyzovaných s použitím membrán s vysokým prietokom (napr. AN 69) a súbežne užívajúcich ACE inhibítory. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej triedy antihypertenzív.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenznú liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita

Inhibítory ACE sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Po potvrdení gravidity sa má liečba inhibítorom ACE okamžite ukončiť a ak je to vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Súvisiace s indapamidom

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prítomnosti nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže progredovať do hepatálnej kómy. Ak toto nastane, podávanie diuretika sa musí ihneď ukončiť.

Fotosenzitivita

V súvislosti s tiazidmi a diuretikami príbuznými tiazidom boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitívna reakcia objaví počas liečby, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť oblasti exponované slnku alebo umelému UVA žiareniu.

Opatrenia pri používaní

Spoločné pre perindopril a indapamid

Porucha funkcie obličiek

V prípade závažnej a stredne závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

U niektorých hypertenzných pacientov bez prechádzajúcich zjavných lézií obličiek, u ktorých renálne krvné testy poukazujú na poruchu funkcie obličiek, sa musí liečba ukončiť a prípadne začať znovu s nízkou dávkou alebo len jedným liečivom kombinácie.

U týchto pacientov bude zvyčajné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu, po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia terapeutickej stability. Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním alebo s už existujúcim renálnym zlyhávaním, vrátane stenózy renálnej artérie. Liek sa všeobecne neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnej artérie alebo pri jednej funkčnej obličke.

Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov

Existuje riziko náhlej hypotenzie v prípade už existujúcej deplécie sodíka (najmä u ľudí so stenózou renálnej artérie). Z tohto dôvodu sa majú systematicky sledovať klinické prejavy deplécie vody a elektrolytov, ktoré sa môžu vyskytnúť pri pridruženej epizóde hnačky alebo vracaní. U takých pacientov sa majú pravidelne monitorovať elektrolyty v plazme.

Výrazná hypotenzia si môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie izotonického fyziologického roztoku.

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pre pokračovanie v liečbe. Po obnove dostačujúceho krvného objemu a tlaku krvi sa môže s liečbou opäť začať, buď zníženou dávkou alebo len jedným z liečiv.

Hladiny draslíka

Kombinácia perindoprilu a indapamidu nebráni vzniku hypokaliémie, najmä u pacientov s diabetom mellitus alebo u pacientov so zlyhávaním obličiek. Ako pri ktoromkoľvek antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom, majú sa pravidelne sledovať hladiny draslíka v plazme.

Súvisiace s perindoprilom

Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu bol hlásený suchý kašeľ. Je charakteristický svojím pretrvávaním a vymiznutím po ukončení liečby. V prípade tohto príznaku sa má zvážiť iatrogénna etiológia. Ak sa napriek tomu predpísanie ACE inhibítora uprednostňuje, môže sa zvážiť pokračovanie v liečbe.

Pediatrická populácia

Účinnosť a znášanlivosť perindoprilu, samotného alebo v kombinácii, u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípadoch zlyhávania srdca, deplécie vody a elektrolytov, a pod.)

Bola pozorovaná značná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón najmä pri výraznej deplécii vody a elektrolytov (prísna diéta bez obsahu sodíka alebo dlhodobá liečba diuretikami) u pacientov s nízkym začiatčným tlakom krvi, v prípadoch stenózy renálnej artérie, pri kongestívnom zlyhávaní srdca, alebo pri cirhóze pečene s edémom a ascitom.

Inhibícia tohto systému inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu môže preto spôsobiť, najmä pri prvom podaní a počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles tlaku krvi a/alebo zvýšenie hladiny kreatinínu v plazme poukazujúce na funkčnú insuficienciu obličiek. Toto môže mať občas, hoci zriedkavo, náhly nástup s variabilným časom do nástupu. V takýchto prípadoch sa má liečba začať nižšou dávkou a následne postupne dávkou zvyšovať.

Starší ľudia

Pred začatím liečby sa má vyšetriť funkcia obličiek a hladina draslíka. Začiatočná dávka sa má následne upraviť podľa odpovede krvného tlaku, najmä v prípadoch deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

Ateroskleróza

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, ale u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s nedostatočnou cirkuláciou v mozgu sa vyžaduje zvláštna opatrnosť a začatie liečby nízkymi dávkami.

Renovaskulárna hypertenzia

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Avšak u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou čakajúcich na chirurgickú korekciu alebo aj u pacientov, u ktorých nie je možná chirurgická korekcia, môžu byť inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu prínosné.

Liečba Co-Prenessou Neo 10 mg/2,5 mg nie je vhodná pre pacientov so známou alebo suspektnou stenózou renálnej artérie, pretože sa liečba má začať v nemocničnom zariadení dávkou nižšou ako je v Co-Prenesse Neo 10 mg/2,5 mg.

Zlyhávanie srdca/závažná insuficiencia srdca

Pre pacientov so závažnou insuficienciou srdca (trieda IV) nie je liečba Co-Prenessou Neo 10 mg/2,5 mg vhodná, pretože sa má začať pod lekársym dohľadom so zníženou začiatočnou dávkou. Liečba betablokátorom u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá prerušiť: ACE inhibítor sa má pridať k betablokátoru.

Pacienti s diabetom mellitus

U pacientov s diabetom mellitus závislým od inzulínu (so spontánnou tendenciou k zvýšenej hladine draslíka) sa má liečba začať pod lekársym dohľadom so zníženou začiatočnou dávkou, preto nie je vhodná liečba Co-Prenessou Neo 10 mg/2,5 mg.

Hladiny glykémie sa majú dôsledne sledovať u pacientov s diabetom mellitus po predchádzajúcej liečbe perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, aj perindopril je zjavne menej účinný v znižovaní tlaku krvi u ľudí čiernej pleti, ako u ľudí inej rasy, pravdepodobne v dôsledku vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v populácii ľudí čiernej rasy s hypertenziou.

Chirurgický zákrok/anestézia

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobiť hypotenziu, najmä ak je podávané ako anestetikum liečivo s potenciálom hypotenzie.

Odporúča sa preto, aby sa liečba dlhodobo pôsobiacimi inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako je perindopril, podľa možnosti prerušila jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Inhibítory ACE sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

Zlyhanie pečene

Zriedkavo boli inhibítory ACE spojené so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatickej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. U pacientov liečených inhibítormi ACE, u ktorých sa objaví žltáčka alebo výrazné zvýšenie hladín hepatálnych enzýmov, sa má liečba inhibítormi ACE prerušiť a má sa im venovať primeraná lekárska starostlivosť (pozri časť 4.8).

Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, bolo pozorované zvýšenie draslíka v sére. Rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie zahŕňajú pacientov s renálnou

insuficienciou, zhoršenú funkciu obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené stavy, najmä dehydratáciu, akútnu dekompenzáciu srdca, metabolickú acidózu a súbežné užívanie draslík-šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid...), doplnkov draslíka alebo náhrad soli obsahujúcich draslík; alebo pacientov užívajúcich iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladiny draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol, iný inhibítor ACE, blokátory receptorov angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*/nesteroidové protizápalové lieky), imunosupresíva ako je cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim). Užívanie doplnkov s obsahom draslíka, diuretík šetriacich draslík alebo náhrad soli s obsahom draslíka, môže viesť najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek k výraznému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné užívanie vyššie uvedených liečiv považuje za vhodné, majú sa používať s opatrnosťou a za častého monitorovania draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Súvisiace s indapamidom

Rovnováha vody a elektrolytov

Hladiny sodíka

Hladiny sodíka sa majú stanoviť pred začatím liečby, a potom v pravidelných intervaloch. Pokles hladiny sodíka môže byť spoiatku asymptomatický, preto je nutná pravidelná kontrola. Stanovenie sa má častejšie vykonávať u starších ľudí a u pacientov s cirhózou pečene (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môžu spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť ku sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: incidencia a stupeň tohto účinku sú mierne.

Hladiny draslíka

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavným rizikom spojeným s tiazidmi a diuretikami príbuznými tiazidom. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku vzniku hypokaliémie ($\leq 3,4$ mmol/l) sa má predchádzať v určitých vysoko rizikových populáciách, ako sú starší ľudia a/alebo podvyživené osoby, či užívajú súbežne iné lieky alebo nie, cirhotickí pacienti s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so zlyhávaním srdca.

V týchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu náprstníkových glykozidov a riziko arytmií.

Ľudia s dlhým QT intervalom sú tiež rizikoví, bez ohľadu na to, či je pôvod kongenitálny alebo iatrogénny. Hypokaliémia ako aj bradykardia sú predisponujúce faktory pre vznik závažných arytmií, obzvlášť *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie stanovenie hladín draslíka. Prvé stanovenie hladiny draslíka v plazme sa má vykonať počas prvého týždňa po začatí liečby.

Detekcia hypokaliémie vyžaduje jej korekciu. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčička v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčiček upravený.

Horčiček v plazme

Je preukázané, že tiazidy a im podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčička močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Hladiny vápnika

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Výrazne zvýšené hladiny vápnika môže súvisieť s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takýchto prípadoch má byť liečba zastavená pred vyšetrením funkcie prístitých teliesok.

Glukóza v krvi

Monitorovanie glukózy v krvi je u pacientov s diabetom mellitus dôležité, najmä ak je hladina draslíka nízka.

Kyselina močová

U hyperurikemických pacientov môže byť zvýšená tendencia k záchvatom dny.

Renálna funkcia a diuretiká

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej alebo len mierne zníženej funkcii obličiek (hladina kreatinínu nižšia ako približne 25 mg/l, t. j. < 220 μmol/l u dospelých).

U starších ľudí má byť hodnota hladiny kreatinínu v plazme upravená s ohľadom na vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta, podľa Cockcroftovho vzorca:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť}}{0,814 \times \text{hladina kreatinínu v plazme}}$$

kde: vek je vyjadrený v rokoch,
telesná hmotnosť v kg,
hladina kreatinínu v plazme v mikromol/l.

Tento vzorec je vhodný pre starších mužov a pre ženy sa hodnota má upraviť vynásobením tohto výsledku koeficientom 0,85.

Hypovolémia, ktorá je výsledkom straty vody a sodíka spôsobenej diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje pokles glomerulárnej filtrácie. Môže viesť k zvýšeným hladinám močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná insuficiencia obličiek nemá žiadne nežiaduce následky pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, môže však zhoršiť už existujúcu poruchu renálnej funkcie.

Športovci

Športovci si musia uvedomiť, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže vyvolať pozitívny výsledok dopingových testov.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo sulfónamidový derivát môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, ktorá vedie k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a k akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť užívanie lieku. Ak vnútroočný tlak ostane aj naďalej nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť okamžitú lekársku alebo chirurgickú liečbu. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať v anamnéze prítomnú alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Spoločné pre perindopril a indapamid

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

- *Lítium:* Počas súbežného podávania lítia a inhibítorov ACE bol hlásený reverzibilný nárast koncentrácií sérového lítia a toxicity. Užívanie perindoprilu v kombinácii s indapamidom a lítiom sa neodporúča, ale ak sa kombinácia preukáže ako nevyhnutná, je potrebné dôsledné monitorovanie hladín lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť:

- *Baklofén:* Zosilnenie antihypertenzného účinku. Monitorovať krvný tlak a v prípade potreby upraviť dávku antihypertenzíva.

- *Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň):* Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. kyselina acetylsalicylová v dávkových režimoch s protizápalovým účinkom, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, najmä u pacientov s už existujúcou slabou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zväžiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby aj následne v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie vyžadujúce určitú opatrnosť:

- *Antidepresíva imipramínového typu (tricyklické antidepresíva), neuroleptiká:* Zosilnenie antihypertenzného účinku a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Súvisiace s perindoprilom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, blokátory receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):

- *Aliskirén:* U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnych morbidít a mortality.
- *Extrakorporálne terapie:* Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza dextránsulfátom v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zväžiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej triedy antihypertenzív.
- *Sakubitril/valsartan:* Súbežné užívanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované pretože súbežná inhibícia neprilyzínu a ACE môže zvýšiť riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od užitia poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

- *Aliskirén:* U iných pacientov, ako sú diabetici alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnych morbidít a mortality (pozri časť 4.4).
- *Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu:* V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, zlyhávaním srdca alebo diabetom s poškodením cieľových orgánov sa súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotného liečiva pôsobiaceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním renálnej funkcie, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).
- *Estramustín:* Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako je angioneurotický edém (angioedém).

- *Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*: Pacienti užívajúci súbežne kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).
- *Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid), draslík (solí)*: hyperkaliémia (potenciálne letálna), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívny hyperkaliemický účinok). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je súbežné užívanie aj napriek tomu indikované, tieto lieky sa majú užívať s opatrnosťou a častým monitorovaním draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhávaní srdca, pozri časť „Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť“.

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť:

- *Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)*: Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zosilnenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- *Diuretiká nešetriace draslík*: U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých s depléciou objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu tlaku krvi po začatí liečby inhibítorom ACE. Pravdepodobnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu. *Pri arteriálnej hypertenzii*, kde predchádzajúca liečba diuretikom môže spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou. *Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečenom diuretikom* sa má začať liečba inhibítorom ACE veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík. Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.
- *Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)*: Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE:
Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II – IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predošlou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní pre túto kombináciu. Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča na začiatku v prvom mesiaci liečby raz týždenne a potom raz mesačne.
- *Racekadotril*: ACE inhibítory (napr. perindopril) sú známe tým, že môžu spôsobiť angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní s racekadotrilom (používaný proti akútnej hnačke).
- *Inhibitory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*: Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4)

Súbežné použitie vyžadujúce určitú opatrnosť:

- *Antihypertenzíva a vazodilatanciá*: Súbežné použitie týchto liekov môže zosilniť hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.
- *Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid*: Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).
- *Anestetiká*: inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík (pozri časť 4.4).
- *Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)*: U pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE je vzhľadom na zníženie aktivity dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) gliptínom zvýšené riziko angioedému.
- *Sympatomimetiká*: Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.
- *Zlato*: U pacientov liečených injekčne podávaným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo hlásené nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú začervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu).

Súvisiace s indapamidom

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť:

- *Lieky vyvolávajúce torsades de pointes:* Z dôvodu rizika hypokaliémie má byť indapamid podávaný s opatrnosťou, ak sa podáva s liekmi vyvolávajúcimi *torsades de pointes*, ako sú okrem iných: antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); niektoré fenotiazínové antipsychotiká (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín); benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid); butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol); iné neuroleptiká (napr. pimozid); iné liečivá (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, i.v. vinkamín, metadón, astemizol, terfenadín).
Odporúča sa predchádzať nízkej hladine draslíka a jej úprava v prípade potreby: monitorovanie QT intervalu.
- *Lieky znižujúce draslík (amfotericín B (i.v. podanie), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva):* Zvýšené riziko nízkej hladiny draslíka (aditívny účinok). Hladiny draslíka sa majú monitorovať a upraviť v prípade potreby; osobitné posúdenie sa vyžaduje v prípadoch liečby náprstníkovými glykozidmi. Stimulačné laxatíva sa nemajú používať.
- *Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy:* Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníka červeného. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčička v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.
- *Allopurinol:* Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Súbežné použitie vyžadujúce určitú opatrnosť:

- *Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén):* Aj keď sú racionálne kombinácie u niektorých pacientov užitočné, stále môže dôjsť k hypokaliémii alebo hyperkaliémii (najmä u pacientov s renálnym zlyhaním alebo diabetom). Je potrebné monitorovať draslík v plazme a EKG a v prípade potreby liečbu prehodnotiť.
- *Metformín:* Laktátová acidóza zapríčinená metformínom, spôsobená možnou funkčnou insuficienciou obličiek v súvislosti s diuretikami a najmä slučkovými diuretikami. Neužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.
- *Jódované kontrastné látky:* V prípadoch dehydratácie spôsobenej diuretikami je zvýšené riziko akútnej renálnej insuficiencie, najmä pri vysokých dávkach jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódových zlúčenín má byť pacient rehydratovaný.
- *Vápnik (soli):* Riziko zvýšenej hladiny vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika do moču.
- *Cyklosporín, takrolimus:* Riziko zvýšenej hladiny kreatinínu bez zmeny hladín cirkulujúceho cyklosporínu, dokonca aj v neprítomnosti deplécie solí a vody.
- *Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie):* Oslabenie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody následkom kortikosteroidov).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých liečiv tejto kombinácie na graviditu a dojčenie sa

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg neodporúča počas prvého trimestra gravidity.

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg je kontraindikovaná počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg sa neodporúča počas dojčenia. Preto je potrebné sa rozhodnúť po zvážení nutnosti tejto liečby pre matku, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť užívanie Co-Prenessy Neo 10 mg/2,5 mg.

Gravidita

Súvisiace s perindoprilom

Užívanie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).
Užívanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; napriek tomu nemožno vylúčiť malé zvýšenie rizika. Ak sa pokračovanie liečby inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity.

Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítorom ACE sa má ihneď ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE v druhom a treťom trimestri spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličkových funkcií a lebky plodu. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť pozorne sledovaní kvôli hypotenzii (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobé vystavenie plodu účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem u matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu plodu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu indapamidu počas gravidity.

Dojčenie

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg sa neodporúča počas dojčenia.

Súvisiace s perindoprilom

Keďže nie sú dostupné údaje o užívaní perindoprilu počas dojčenia, užívanie perindoprilu sa neodporúča a vhodnejšia je alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia a to najmä v prípade dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Súvisiace s indapamidom

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Indapamid je liečivo príbuzné tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom, alebo až s potlačením tvorby mlieka.

Indapamid sa neodporúča počas dojčenia.

Fertilita

Spoločné pre perindopril a indapamid

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok na fertilitu u samíc a samcov potkanov (pozri časť 5.3). Nepredpokladajú sa účinky na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Súvisiace s perindoprilom, indapamidom a Co-Prenessou Neo

Tieto dve liečivá samostatne ani Co-Prenessa Neo neovplyvňujú bdelosť, ale u niektorých pacientov sa môžu v súvislosti s nízkym tlakom krvi vyskytnúť individuálne reakcie, najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s iným antihypertenzívom. Dôsledkom toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

Perindopril inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a má tendenciu znížiť úbytok draslíka spôsobený indapamidom.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú:

- pri perindopriľ: závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, poruchy videnia, vertigo, tinitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové spazmy a asténia.
- pri indapamide: hypokaliémia, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u ľudí s predispozíciou alergických a astmatických reakcií a makulopapulárne vyrážky.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení lieku na trh a sú zoradené podľa nasledovných frekvencií výskytu:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),
- neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		perindopril	indapamid
Infekcie a nákazy	rinitída	veľmi zriedkavé	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília	menej časté*	-
	agranulocytóza (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	aplastická anémia	-	veľmi zriedkavé
	pancytopenia	veľmi zriedkavé	-
	leukopénia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	neutropénia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	hemolytická anémia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	trombocytopenia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita (reakcie najmä dermatologické u ľudí s predispozíciou alergických a astmatických reakcií)	-	časté
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	menej časté*	-
	hyperkaliémia, reverzibilná pri prerušení liečby (pozri časť 4.4)	menej časté*	-
	hyponatriémia (pozri časť 4.4)	menej časté*	menej časté
	hyperkalciémia	-	veľmi zriedkavé

	hypokaliémia (pozri časť 4.4)	-	časté
	hypochlorémia	-	zriedkavé
	hypomagneziémia	-	zriedkavé
Psychické poruchy	poruchy nálady	menej časté	-
	poruchy spánku	menej časté	-
	depresia	menej časté	-
	zmätenosť	veľmi zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	závrat	časté	-
	bolesť hlavy	časté	zriedkavé
	parestézia	časté	zriedkavé
	dysgeúzia	časté	-
	somnolencia	menej časté*	-
	synkopa	menej časté*	neznáme
	cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysoko-rizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	možný vznik hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	neznáme
Poruchy oka	poruchy videnia	časté	neznáme
	myopia (pozri časť 4.4)	-	neznáme
	rozmazané videnie	-	neznáme
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	neznáme
	choroidálna efúzia	-	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté	zriedkavé
	tinitus	časté	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté*	-
	tachykardia	menej časté*	-
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie, atriálnej fibrilácie)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	torsades de pointes (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme
Poruchy ciev	hypotenzia (a účinky spojené s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	časté	veľmi zriedkavé
	vaskulitída	menej časté*	-
	začervenanie	zriedkavé	-
	Raynaudov fenomén	neznáme	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ (pozri časť 4.4)	časté	-
	dyspnoe	časté	-
	bronchospazmus	menej časté	-
	eozinofilná pneumónia	veľmi zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	časté	-
	zápcha	časté	zriedkavé
	hnačka	časté	-
	dyspepsia	časté	-
	nauzea	časté	zriedkavé
	vracanie	časté	menej časté
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé

	pankreatitída	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žľazových ciest	hepatitída (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	neznáme
	porucha funkcie pečene	-	veľmi zriedkavé
	pruritus	časté	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	časté	-
	makulopapulózne vyrážky	-	časté
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé
	angioedém (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé
	purpura	-	menej časté
	hyperhidróza	menej časté	-
	fotosenzitívne reakcie	menej časté*	neznáme
	pemfigoid	menej časté*	-
	zhoršenie psoriázy	zriedkavé*	-
	multiformný erytém	veľmi zriedkavé	-
	toxická epidermálna nekrolýza	-	veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové spazmy	časté	neznáme
	možné zhoršenie existujúceho akútneho diseminovaného ochorenia <i>lupus erythematosus</i>	-	neznáme
	artralgia	menej časté*	-
	myalgia	menej časté*	-
	svalová slabosť	-	neznáme
	rabdomyolýza	-	neznáme
Poruchy obličiek a močovej sústavy	renálna insuficiencia	menej časté	-
	anúria/oligúria	zriedkavé	-
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	-
	bolesť v hrudníku	menej časté*	-
	malátnosť	menej časté*	-
	periférny edém	menej časté*	-
	pyrexia	menej časté*	-
	únava	-	zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina močoviny v krvi	menej časté*	-
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	menej časté*	-
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	zriedkavé	-
	zvýšenie hepatálnych enzýmov	zriedkavé	neznáme
	znížená hladina hemoglobínu a znížený hematokrit (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	zvýšenie hladiny glukózy v krvi	-	neznáme
	zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi	-	neznáme
	predĺženie QT intervalu na EKG (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného procesu	pád	menej časté*	-

* Frekvencia vypočítaná na základe nežiaducich udalostí zo spontánnych hlásení z klinických skúšaní.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdií fázy II a III porovnávajúcich indapamid 1,5 mg a 2,5 mg ukázala analýza draslíka v plazme závislosť účinku indapamidu od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania je hypotenzia, niekedy sprevádzaná nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratom, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá môže progredovať do anúrie (následkom hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy rovnováhy solí a tekutín (hyponatriémia a hypokaliémia).

Liečba

Prvým opatrením, ktoré sa má vykonať, je rýchla eliminácia užitého lieku gastrickou lavážou a/alebo podanie aktívneho uhlia, a ďalej obnova rovnováhy tekutín a elektrolytov v špecializovanom centre až do návratu k normálnym hodnotám.

Ak nastane výrazná hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo so zníženou hlavou a v prípade potreby podať intravenóznú infúziu izotonického fyziologického roztoku alebo sa môže použiť iná metóda na doplnenie objemu.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, môže byť odstránený dialýzou (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a diuretiká, ATC kód: C09BA04

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg je kombinácia arginínovej soli perindoprilu, inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín, a indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika. Jeho farmakologické vlastnosti vychádzajú z vlastností oboch liečiv samostatne, ako aj z aditívneho synergického účinku týchto dvoch liečiv v kombinácii.

Mechanizmus účinku

Súvisiaci s Co-Prenessou Neo 10 mg/2,5 mg

Co-Prenessa Neo 10 mg/2,5 mg vytvára aditívnu synergiu antihypertenzných účinkov jej dvoch zložiek.

Súvisiaci s perindoprilom

Perindopril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE inhibítor), ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II – vazokonstrikčnú látku; okrem toho tento enzým stimuluje sekréciu aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje degradáciu bradykinínu – vazodilatačnej látky na neaktívne heptapeptidy.

Toto vedie ku:

- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, pretože aldosterón už nevyvoláva negatívnu spätnú väzbu,

- poklesu celkovej periférnej rezistencie pri dlhodobej liečbe s preferenčným účinkom na cievne riečisko vo svaly a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa objavuje aj u ľudí s nízkymi alebo normálnymi koncentráciami renínu.

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú neaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: zníženie *preloadu*,
- znížením celkovej periférnej rezistencie: zníženie *afterloadu*.

Štúdie uskutočnené u pacientov so srdcovou insuficienciou preukázali:

- pokles plniacich tlakov v ľavej a pravej komore,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu,
- zvýšenie regionálneho prietoku krvi v svaly. Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

Súvisiaci s indapamidom

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretík. Indapamid inhibuje reabsorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a pôsobí antihypertenzne.

Farmakodynamické účinky

Súvisiace s Co-Prenessou Neo 10 mg/2,5 mg

U hypertenzných pacientov, nezávisle od veku, vykazuje Co-Prenessa Neo od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu i v stoji. Tento antihypertenzný účinok pretrváva 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako 1 mesiac bez tachyfylaxie; ukončenie liečby nesprevádza *rebound* efekt. Počas klinických skúšaní vykazovalo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu synergický antihypertenzný účinok vo vzťahu ku každému liečivu podávanému samostatne.

PICXEL, multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená aktívne kontrolovaná štúdia echokardiograficky hodnotila účinok kombinácie perindopril/indapamid na hypertrofiu ľavej komory (LVH) v porovnaní s enalaprilom v monoterapii.

V štúdiu PICXEL boli hypertenzní pacienti s LVH (definovanou ako index masy ľavej komory (*left ventricular mass index*, LVMI) > 120 g/m² u mužov a > 100 g/m² u žien) randomizovaní buď na liečbu kombináciou perindopril-erbumín 2 mg (zodpovedá 2,5 mg perindopril-arginínu)/0,625 mg indapamidu alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne počas jedného roku. Dávka bola prispôbená podľa kontroly krvného tlaku až na 8 mg perindopril-erbumínu (zodpovedá 10 mg perindopril-arginínu)/2,5 mg indapamidu respektíve enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou perindopril-erbumínu 2 mg (zodpovedá 2,5 mg perindopril-arginínu)/0,625 mg indapamid (oproti 20 % s enalaprilom 10 mg). Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine perindopril/indapamid (-10,1 g/m²) v porovnaní so skupinou s enalaprilom (-1,1 g/m²) v celej populácii randomizovaných pacientov. Medziskupinový rozdiel v zmene LVMI bol -8,3 (95 % IS (-11,5; -5,0), p < 0,0001). Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý pri dávkach 10 mg perindoprilu/2,5 mg indapamidu.

Čo sa týka krvného tlaku, zistené priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii boli -5,8 mmHg (95 % IS (-7,9; -3,7), p < 0,0001) pre systolický tlak krvi a -2,3 mmHg (95 % IS (-3,6; -0,9), p = 0,0004) pre diastolický tlak krvi, a to v prospech skupiny s kombináciou perindopril/indapamid.

Súvisiace s perindoprilom

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej alebo závažnej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku je pozorované v ľahu i v stoji.

Antihypertenzný účinok po jednorazovej dávke je maximálny medzi 4. až 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín.

Stupeň reziduálnej inhibície enzýmu konvertujúceho angiotenzín je po 24 hodinách vysoký, približne 80 %. U pacientov, ktorí reagujú na liečbu, sa normálny tlak krvi dosiahne v priebehu jedného mesiaca a zachová sa bez tachyfylaxie.

Ukončenie liečby nemá na hypertenziu *rebound* účinok.

Perindopril má vazodilatačné účinky a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych kmeňov, upravuje histomorfometrické zmeny v rezistencii artérií a redukuje hypertrofiu ľavej komory.

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko hypokaliémie, ktoré je spojené so samotným diuretikom.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) - údaje z klinických skúšaní

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Súvisiace s indapamidom

Indapamid, ako monoterapia, má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzný účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie artérií.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plató, kým výskyt nežiaducich účinkov ďalej rastie. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u hypertenzných pacientov indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triglyceridy, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u diabetických hypertenzných pacientov.

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné údaje o používaní Co-Prenessy Neo u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s Co-Prenessou Neo 10 mg/2,5 mg

Súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu nemení ich farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s ich podávaním samostatne.

Súvisiace s perindoprilom

Absorpcia a biologická dostupnosť

Absorpcia perindoprilu po perorálnom podaní je rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne počas 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Keďže príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindopril-arginín sa má užívať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Distribúcia

Distribučný objem nenaviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Miera väzby perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, najmä na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Biotransformácia

Perindopril je prekursor. 27 % podanej dávky perindoprilu sa dostáva do krvného obehu vo forme aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Okrem aktívneho perindoprilátu sa perindopril metabolizuje na päť ďalších metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 – 4 hodín.

Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a terminálny polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Linearita/nelinearita

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí, ako aj u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek je dávku potrebné upraviť v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu).

V prípade dialýzy

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Cirhóza

U pacientov s cirhózou je kinetika perindoprilu zmenená: hepatálny klírens materskej molekuly je znížený o polovicu. Avšak množstvo vytvoreného perindoprilátu nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Absorpcia

Indapamid sa z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbuje.

Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

Biotransformácia a eliminácia

Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Opakované podávanie nevedie k akumulácii. Eliminácia je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické parametre sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Co-Prenessa Neo má oproti svojim jednotlivým liečivám mierne zvýšenú toxicitu. U potkanov sa nezdarujú byť renálne prejavy potenciované. Avšak u psov kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu a u potkanov sa zdajú byť vyššie maternotoxické účinky (v porovnaní s perindoprilom). Tieto nežiaduce účinky sa však prejavili až v dávkových hladinách, ktoré v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami predstavujú výrazne zvýšenú bezpečnostnú hranicu. Predklinické štúdie vykonané samostatne s perindoprilom a indapamidom nepotvrdili ich genotoxický alebo karcinogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu alebo teratogenitu a fertilita nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid vápenatý, hexahydrát
mikrokryštalická celulóza (E460)
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
mikrokryštalická celulóza (E460)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
škrob, predželatinovaný
hydrogenuhličitan sodný
oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný
stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 30, 60, 90 a 100 tabliet, v škatulke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0024/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. februára 2022

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).