

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 3,34 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Pomocné látky so známym účinkom: laktóza

Každá tableta obsahuje 67,48 mg laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele podlhovasté mierne bikonvexné tablety so skosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný perindoprilom samotným.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ak je to možné, odporúča sa individuálna titrácia dávok samostatnými liečivami, aby sa individualizovala ich odporúčaná účinná dávka.

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg sa má užívať vtedy, ak tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný Co-Prenessou 2 mg/0,625 mg (ak sú dostupné). Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväžiť priama zmena z monoterapie na Co-Prenessu 4 mg/1,25 mg tablety.

Zvyčajná dávka je jedna tableta Co-Prenessy 4 mg/1,25 mg jedenkrát denne, prednostne užitá ráno a pred jedlom.

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) je Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg kontraindikovaná.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–60 ml/min) nesmie maximálna denná dávka perindoprilu prekročiť 2 mg. Preto sa odporúča začať liečbu primerane nízkymi dávkami jednotlivých liečiv samostatne.

Ak je klírens kreatinínu vyšší ako 60 ml/min, nie je potrebná úprava dávky.

Sledovanie stavu pacienta má zahŕňať časté monitorovanie sérového draslíka a hladín kreatinínu (napr. raz za dva mesiace).

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

U detí a dospievajúcich do 18 rokov sa účinnosť a bezpečnosť tabliet Co-Prenessy 4 mg/1,25 mg nestanovovala. Preto sa neodporúča používanie v tejto vekovej skupine.

Starší ľudia

Liečba sa má začať po zvážení odpovede tlaku krvi a renálnej funkcie.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom:

- precitlivenosť na perindopril alebo ktorýkoľvek iný ACE inhibítor;
- angioedém v anamnéze (Quinckeho edém) v súvislosti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4);
- dedičný/idiopatický angioedém;
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- súbežné užívanie Co-Prenessy 4 mg/1,25 mg s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1);
- súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Co-Prenessou sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (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:

- precitlivenosť na indapamid alebo akýkoľvek iný sulfónamid;
- závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$);
- hepatálna encefalopatia;
- závažná porucha funkcie pečene;
- hypokaliémia.

Súvisiace s perindoprilom a indapamidom:

- precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pre nedostatok adekvátnych terapeutických skúseností sa Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg nemá používať u:

- dialyzovaných pacientov,
- pacientov s neliečeným dekompenzovaným zlyhávaním srdca.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Lítium

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

Súvisiace s perindoprilom

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek bez iných komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má užívať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, s imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, 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 prítťažujúcim faktorom. Zníženie renálnej funkcie sa môže vyskytnúť s iba minimálnymi zmenami sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Precitlivosť/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 má perindopril 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 tvár a pery, sa stav vo všeobecnosti upravil bez liečby, hoci sa antihistaminiká ukázali byť užitočné v zmiernení príznakov.

Angioedém spojený s edémom hrtanu môže byť fatálny. Ak je prítomné postihnutie jazyka, hlasiviek alebo hrtanu, ktoré môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, má sa začať hneď s primeranou liečbou, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zaistenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov černošskej rasy, ktorí dostávali inhibítory 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 inhibítora ACE (pozri časť 4.3).

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. U týchto pacientov bola prítomná bolesť brucha (s nauzeou alebo vracaním, alebo bez nich), v niektorých prípadoch bez predošlého angioedému tváre a s normálnymi hladinami C-1 esterázy. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetreniami 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 inhibítory ACE.

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE a inhibítorov NEP (napr. racekadotril), mTOR inhibítorov (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínov (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuchu dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Preto je u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, potrebná opatrnosť pri začínaní liečby racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín).

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 blanokrídlovcov (včely, osy). ACE inhibítory sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou a treba sa vyhnúť 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) dextransulfátom 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 aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenznú liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

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).

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 s alternatívnou liečbou (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 vznikne, 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 poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

U niektorých hypertenzných pacientov bez predchádzajúcich zjavných lézií obličiek, u ktorých renálne krvné testy poukazujú na poruchu funkcie obličiek, sa musí liečba ukončiť a prípadne znovu začať 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 terapeutической stability. Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným zlyháváním srdca alebo s už existujúcim renálnym zlyháváním, vrátane stenózy renálnej artérie. Liek sa zvyčajne 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 sledovať 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 uspokojivého 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 nezabraňuje vzniku hypokaliémie, najmä u pacientov s diabetom mellitus alebo u pacientov so zlyháváním obličiek. Ako pri ktoromkoľvek antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom, sa majú pravidelne sledovať hladiny draslíka v plazme.

Osobitné upozornenia na pomocné látky

Laktóza

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

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

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 preferuje predpísanie ACE inhibítora, 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 výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón najmä pri výraznej deplécii vody a elektrolytov a/alebo tekutín (prísna diéta bez obsahu sodíka alebo dlhodobá liečba diuretikami) u pacientov, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, 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 hladín kreatinínu v plazme, poukazujúci na funkčnú insuficienciu obličiek. Toto môže mať občas náhly nástup, hoci zriedkavý a s variabilným časom do nástupu.

V takýchto prípadoch sa má začať liečba nižšími dávkami a následne postupne dávky zvyšovať.

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.

Starší ľudia

Pred začatím liečby sa majú vyšetriť renálne funkcie a hladiny draslíka. Začiatočná dávka sa má následne upraviť na základe odpovede krvného tlaku, najmä v prípadoch deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

Ateroskleróza

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

Renovaskulárna hypertenzia

Liečbou pre renovaskulárnu hypertenziu je revaskularizácia. Avšak u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou čakajúcich na chirurgickú korekciu alebo aj u pacientov, u ktorých nie je korekcia možná, môžu byť inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu prínosné. V prípade známej alebo suspektnej stenózy renálnej artérie sa má liečba začať v nemocničnom zariadení nízkou dávkou a musia sa neustále monitorovať renálne funkcie a hladiny draslíka. U niektorých pacientov môže dôjsť k funkčnému renálnemu zlyhaniu, ktoré je zvyčajne reverzibilné (po zastavení liečby).

Zlyhávanie srdca/tiažká insuficiencia srdca

U pacientov so závažnou insuficienciou srdca (trieda IV) sa má liečba začať pod lekárskej dohľadom so zníženou začiatkovou dávkou. Liečbu betablokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou nie je nutné prerušiť: ACE inhibítor sa má pridať k betablokátoru.

Pacienti s diabetom mellitus

U pacientov s diabetom mellitus závislým od inzulínu (so spontánnou tendenciou k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekárskej dohľadom zníženou začiatkovou dávkou.

Hladiny glykémie sa majú dôsledne sledovať u pacientov s diabetom mellitus po predchádzajúcej liečbe perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítormi (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 prevalence stavov s nízkou hladinou renínu v populácii ľudí čiernej rasy.

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 vysadila jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertroická kardiomyopatia

ACE inhibítory sa majú používať s opatnosťou u pacientov s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

Poruchy funkcie pečene

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

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie zahŕňajú pacientov s renálnou insuficienciou, so zhoršenou funkciou obličiek, vekom (> 70 rokov), diabetom mellitus, pridružené stavy, najmä dehydratáciu, akútnu dekompenzáciu srdca, metabolickú acidózu a súbežné užívanie draslík-šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík; alebo pacientov užívajúcich iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladiny draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako je cyklosporín alebo takrolimus. Užívanie doplnkov s obsahom draslíka, draslík-šetriacich diuretík alebo náhrad soli s obsahom draslíka môže najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k výraznému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu a vyššie uvedené liečivá sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Súvisiace s indapamidom

Rovnováha vody a elektrolytov

Hladiny sodíka

Hladiny sodíka sa majú stanoviť pred začatím liečby, potom v pravidelných intervaloch. Liečba akýmkoľvek diuretikom môže spôsobiť pokles hladín sodíka, čo môže mať vážne následky. Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku 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).

Hyponatriémia s hypovolémiou môžu spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť ku sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: incidencia a stupeň 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. Vzniku hypokaliémie ($\leq 3,4$ mmol/l) sa má predchádzať v niektorých vysoko rizikových skupinách, 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.

Predĺženie QT intervalu

Ľudia s dlhým QT intervalom sú tiež rizikoví, bez ohľadu na 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.

Draslík v plazme

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

Horčík v plazme

Je preukázané, že tiazidy a im podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčika 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 môžu súvisieť s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takýchto prípadoch má byť liečba zastavená pred vyšetrením funkcie prištítnych 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 renálnej funkcii (hladina kreatinínu nižšia ako približne 25 mg/l, t. j. < 220 μ mol/l u dospelých).

U starších ľudí má byť hodnota 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 renálna insuficiencia nemá žiadne nežiaduce následky pre pacientov s normálnou renálnou funkciou, 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 bežne 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 zostane 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.

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.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej $\geq 3\text{g/deň}$)

Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými 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 zväziť 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, antagonisty receptorov angiotenzínu II, nesteroidové antiflogistiká (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, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita.
- *Extrakorporálne terapie:* Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokoprietokovými 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 zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej triedy antihypertenzív.
- *Sakubitril/valsartan:* Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

Aliskirén: U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita (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 s antagonistom 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).

Draslík šetriace diuretiká (spironolaktón, triamterén, samotné alebo v kombinácii), doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík: Inhibítory ACE zmierňujú úbytok draslíka navodený diuretikom. Hoci hladina draslíka v sére zvyčajne zostáva v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík, ako napr. spironolaktónu, triamterénu alebo amiloridu, doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k výraznému nárastu draslíka v sére (potenciálne letálnemu). Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je súbežná liečba indikovaná na základe zdokumentovanej hypokaliémie, tieto lieky sa majú užívať s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhavaní srdca, pozri časť „Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť“.

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol):

Pacienti užívajúci súbežne kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

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 krvného tlaku 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, keď predchádzajúca liečba diuretikom mohla 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 zlyhavaní 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 (liek používaný proti akútnej hnačke).

Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti súbežne užíajúci 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

ACE inhibítory môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík (pozri časť 4.4).

Zlato

U pacientov liečených injekčne podávaným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo hlásené nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú začervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu).

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.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

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 antipsychotiká: fenotiazíny (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 v prípade potreby jej úprava: monitorovanie QT intervalu.

Lieky znižujúce hladinu draslíka (amfotericín B (podávaný i.v.), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva)

Zvýšené riziko nízkej hladiny draslíka (aditívny účinok). Hladina draslíka sa má monitorovať a v prípade potreby upraviť; osobitné posúdenie sa vyžaduje v prípadoch liečby kardioglykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.

Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.

Allopurinol

Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na allopurinol.

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 existuje 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 bez 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 4 mg/1,25 mg neodporúča počas prvého trimestra gravidity.

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg je kontraindikovaná počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Co-Prenessa 4 mg/1,25 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 4 mg/1,25 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 inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Po potvrdení gravidity sa má liečba inhibítorom ACE okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že dlhodobšie vystavenie plodu ACE inhibítorom v druhom a treťom trimestri spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri tiež časť 5.3). Ak došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličkových funkcií a lebky plodu. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť pozorne sledovaní kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Nie sú k dispozícii údaje alebo iba obmedzené množstvo (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 4 mg/1,25 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 precitlivenosť na deriváty sulfónamidov, hypokaliémia. Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť.

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 ich kombináciou

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

4.8 Nežiaduce účinky

a. Zhrnutie bezpečnostného profilu

Perindopril inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a znižuje úbytok draslíka spôsobený indapamidom. V klinických skúšaníach sa vyskytla hypokaliémia (sérové hladiny draslíka < 3,4 mmol/l) u 2 % pacientov liečených kombináciou 2 mg/0,625 mg perindoprilu/indapamidu a u 4 % pacientov liečených kombináciou 4 mg/1,25 mg perindoprilu/indapamidu.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú:

- pri perindopriľe: závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, poruchy videnia, vertigo, tinitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, svrbenie, 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 účinkov

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby kombináciou perindoprilu a indapamidu sú zoradené podľa frekvencie výskytu do nasledovných skupín:

- 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
	pancytopénia	veľmi zriedkavé	-
	leukopénia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	neutropénia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	hemolytická anémia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	trombocytopénia (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 vysokorizikových 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 prejavy 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 žlčových ciest	hepatitída (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	neznáme
	porucha funkcie pečene	-	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	časté	-
	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
	svalové spazmy	časté	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	možné zhoršenie existujúceho akútneho diseminovaného <i>lupusu 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 oblasti hrudníka	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	-	neznáme
	predĺžený interval QT na elektrokardiograme (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 štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý 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 týždňovej liečbe 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. Môže byť sprevádzaná nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratom, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá môže progredovať do anúrie (následkom hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy rovnováhy elektrolytov (hyponatriémia a hypokaliémia) a objemu.

Liečba

Výplach žalúdka a/alebo podanie aktívneho uhlia spolu s obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov. Ak nastane výrazná hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo so zníženou hlavou a má sa podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku alebo sa môže použiť iná metóda na doplnenie objemu. Perindoprilát môže byť odstránený dialýzou (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, kombinácie, perindopril a diuretiká, ATC kód: C09BA04

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg je kombinácia terc-butylamóniovej soli perindoprilu, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, a indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika. Jeho farmakologické vlastnosti vychádzajú z vlastností oboch liečiv samostatne, ako aj z aditívneho synergického účinku týchto dvoch liečiv v kombinácii.

Farmakologický mechanizmus účinku

Súvisiaci s Co-Prenessou 4 mg/1,25 mg

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg vytvára aditívnu synergiu antihypertenzných účinkov jej dvoch zložiek.

Súvisiaci s perindoprilom

Mechanizmus účinku

Perindopril je inhibítor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítor), ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú látku.

ACE inhibícia znižuje hladiny angiotenzínu II v krvnej plazme a tým zvyšuje sérovú aktivitu renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľňovania renínu) a tlmí sekréciu aldosterónu. Toto má za následok pokles celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko vo svaly a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhodobej liečbe.

Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE má tiež za následok zvýšenú aktivitu cirkulujúceho a tkanivového kallikrein-kinínového systému (a tým aktivuje prostaglandínový systém). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku inhibítorov ACE znižujúcemu tlak krvi a je čiastočne zodpovedný za ich vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

Farmakodynamické účinky

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

Perindopril je účinný 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*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie uskutočnené u pacientov so srdcovou insuficienciou preukázali:

- pokles plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu,
- zvýšenie regionálneho prietoku krvi v svalu.

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.

Charakteristika antihypertenzného účinku

Súvisiaca s Co-Prenessou 4 mg/1,25 mg

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

Účinok nízкодávkovej kombinácie perindoprilu a indapamidu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol sledovaný.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená aktívne kontrolovaná štúdia PICXEL 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) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mužov a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žien) randomizovaní buď na liečbu kombináciou 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu alebo enalapril 10 mg jedenkrát denne počas jedného roku. Dávky boli zvyšované podľa kontrol hodnôt krvného tlaku až na 8 mg perindoprilu a 2,5 mg indapamidu alebo 40 mg enalaprilu jedenkrát denne. Iba 34 % pacientov zotrvalo v liečbe dávkou 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu (v porovnaní s 20 % pacientov s 10 mg enalaprilu). Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine indapamid/perindopril ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v porovnaní so skupinou enalaprilu ($-1,1 \text{ g/m}^2$) v celej populácii randomizovaných pacientov. Rozdiel medzi skupinami v zmene LVMI bol $-8,3$ (95 % IS $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý pri vyšších dávkach perindoprilu/indapamidu, ako sú schválené dávky pre Prelectal a BiPrelectal.

Čo sa týka krvného tlaku, odhadované priemerné rozdiely medzi skupinami v randomizovanej populácii boli $-5,8 \text{ mmHg}$ (95 % IS $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) pre systolický tlak krvi a $-2,3 \text{ mmHg}$ (95 % IS $(-3,6; -0,9)$, $p < 0,0004$) pre diastolický tlak krvi v prospech skupiny s kombináciou perindopril/indapamid.

Súvisiaca s perindoprilom

Farmakodynamické účinky

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie (miernej, stredne závažnej a závažnej). Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku je pozorované v ľahu i v stojí.

Antihypertenzný účinok po jednorazovej dávke je maximálny medzi 4. až 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín. Stupeň reziduálnej inhibície angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 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* efekt.

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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Súvisiaca s indapamidom

Farmakodynamické účinky

Indapamid, v monoterapii, 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 u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s Co-Prenessou 4 mg/1,25 mg

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

Súvisiace s perindoprilom

Absorpcia a biologická dostupnosť

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

Keďže príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, terc-butylamóniovej soli perindoprilu 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.

Linearita/nelinearita

Medzi dávkou perindoprilu a jeho množstvom v plazme bol dokázaný lineárny vzťah.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Eliminácia perindoprilátu je u starších ľudí znížená, a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek je dávku potrebné upraviť podľa 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 úprava dávky nie je potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Absorpcia

Indapamid sa rýchlo a úplne absorbuje z tráviaceho traktu.

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

Kombinácia perindoprilu a indapamidu má oproti jednotlivým liečivám mierne zvýšenú toxicitu.

U potkanov sa nezdajú byť renálne prejavy potencované. 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 nepreukázali ich genotoxický alebo karcinogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu alebo teratogenitu a fertilita nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

celulóza, mikrokryštalická
monohydrát laktózy
hydrogenuhličitan sodný
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (PVC/PE/PVDC/Alu) so 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 alebo 100 tabletami v škatuľke.
Blistre (OPA/Alu/PVC/Alu) so 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 alebo 100 tabletami v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0436/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. januára 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022

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