

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Co-Prelessa – Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблети
 Co-Prelessa – Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблети
 Co-Prelessa – Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ко-Пренеса таблети од 2 mg/0,625 mg

Секоја таблета содржи 2 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 1,669 mg периндоприл) и 0,625 mg индапамид.

Ко-Пренеса таблети од 4 mg/1,25 mg

Секоја таблета содржи 4 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 3,338 mg периндоприл) и 1,25 mg индапамид.

Ко-Пренеса таблети од 8 mg/2,5 mg

Секоја таблета содржи 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 6,676 mg периндоприл) и 2,5 mg индапамид.

Екципиенс:

	Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg	Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg	Ко-Пренеса 8mg/2,5mg
лактоза	33,74 mg	67,48 mg	117,476 mg

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Таблетите се бели, овални и благо биконвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Ко-Пренеса таблети од 2 mg/0.625 mg, Ко-Пренеса таблети од 4 mg/1.25 mg, Ко-Пренеса таблети од 8 mg/2,5 mg

Терапија на пациенти со есенцијална хипертензија.

Таблетите Ко-Пренеса од 4 mg/1,25 mg се наменети за пациенти чиј крвен притисок не е соодветно контролиран само со периндоприл.

Таблетите Ко-Пренеса од 8 mg/2,5 mg се употребуваат како супституциона терапија за третман на есенцијална хипертензија, кај пациенти кои се под контрола со периндоприл и индапамид во исти дози.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблети

Вообичаена доза е една таблета Ко-Пренеса од 2 mg/0,625 mg дневно како поединечна доза, најдобро наутро пред појадок. Ако крвниот притисок не се контролира по еден месец од терапијата, дозата може да се удвои.

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблети

Се препорачува земање на една таблета Ко-Пренеса од 4 mg/1,25 mg дневно како поединечна доза, најдобро наутро пред појадок. Кога е возможно, се препорачува индивидуално титрирање на дозите на двете компоненти. Таблетите Ко-Пренеса од 4 mg/1,25 mg треба да се употребуваат кога крвниот притисок не може соодветно да се контролира со Ко-Пренеса од 2 mg/0,625 mg (каде што е достапна).

Каде што е клинички оправдано, може да се направи директна промена од монотерапија на таблети Ко-Пренеса од 4 mg/1,25 mg.

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблети

Вообичаена доза е една таблета Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg дневно како поединечна доза, земена најдобро наутро пред појадок.

Пациенти со ренални заболувања (погледнете во точка 4.4)

Кај пациенти со тешки бубрежни заболувања (креатинин клиренс под 30 ml/min), терапијата е контраиндицирана.

Кај пациенти со умерени бубрежни заболувања (креатинин клиренс 30-60 ml/min), максимална доза треба да биде една таблета Ко-Пренеса од 2 mg/0,625 mg дневно.

Кај пациентите со умерени бубрежни заболувања (креатинин клиренс 30-60 ml/min), се препорачува третманот да се започне со соодветната доза од секој лек поединечно.

Кај пациентите со тешки и умерени бубрежни заболувања (креатинин клиренс под 60 ml/min), терапијата е контраиндицирана.

Кај пациентите со креатинин клиренс повисок или еднаков на 60 ml/min, нема потреба од промена на дозата.

Состојбата на пациентот вообичаено треба да се следи со често мерење на серумскиот калиум и нивоата на креатинин.

Постари пациенти (погледнете во точка 4.4)

Се препорачува терапијата да се започне со нормалната доза од една таблета Ко-Пренеса од 2 mg/0,625 mg дневно.

Терапијата треба да се започне по одредување на одговорот на крвниот притисок и бубрежната функција.

Кај постарите пациенти, плазма креатининот треба да се прилагоди во зависност од возраста, телесната тежина и полот. Постарите пациенти може да се третираат ако имаат нормална бубрежна функција и по одредување на одговорот на крвниот притисок.

Пациенти со хепатални заболувања (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2)

Терапијата е контраиндицирана при тешки хепатални заболувања.

Кај пациентите со умерени хепатални заболувања, не е потребна модификација на дозата.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на периндоприл аргинин/индапамид кај педијатриска популација сеуште не се утврдени. Не се препорачува употреба на Ко-Пренеса кај деца и адолесценти.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Начин на администрација
Перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

Контраиндикации поврзани со периндоприл:

- преосетливост на периндоприл или на некој друг АКЕ инхибитор,
- историја на ангионевротски едем (Quincke–ов едем) поврзан со претходна терапија со АКЕ инхибитор,
- наследен или идиопатски ангионевротски едем,
- второ или трето тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.4. и 4.6.)
- Истовремена употреба на лекот Ко-Пренеса со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или со ренални нарушувања (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (погледнете во точка 4.5 и 5.1)
- истовремена употреба со сакубитрил/валсартан. Ко-пренеса не смее да се дава порано од 36 часа пред последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете исто во точка 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорална терапија која доведува до контакт на крвта со негативно наелектризирани површини (погледнете во точка 4.5)
- Значителна билатерална стеноза на реналната артерија или стеноза на артеријата на еден функционален бубрег, (погледнете во точка 4.4).

Контраиндикации поврзани со индапамид:

- преосетливост на сулфонамиди,
- тешка бубрежна слабост (креатинин клиренс под 30 ml/min (0,5 ml/s)),
- хепатална енцефалопатија,
- тешко нарушување на функцијата на црниот дроб,
- хипокалемија,

Контраиндикации поврзани со комбинацијата од периндоприл и индапамид:

- преосетливост на некоја од помошните супстанции наведени во точка 6.1,
- тешки и умерени бубрежни заболувања (креатинин клиренс под 60 ml/min).

Поради недостаток на доволно терапевско искуство, овој лек не треба да се употребува кај:

- пациенти на дијализа,
- пациенти со нетретирана срцева слабост.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

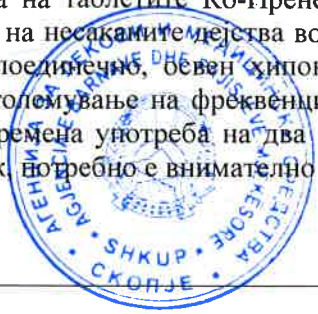
Посебни предупредувања

Вообичаени за периндоприл и индапамид

Само за таблетите Ко-Пренеса од 2 mg/0,625 mg

При употреба на ниско дозната комбинација на таблетите Ко-Пренеса од 2 mg/0,625 mg не беше забележано сигнификантно намалување на несаканите дејства во споредба со најниските одобрени дози од секоја од компонентите поединечно, освен хипокалемија (погледнете во точка 4.8.). Не може да се исклучи можно зголемување на фреквенцијата на идиосинкратски реакции ако пациентот е подложен на истовремена употреба на два антихипертензивни лека кои се нови за него. За да се ублажи овој ризик, потребно е внимателно следење на пациентот.

Литиум



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Не се препорачува истовремена употреба на литиум и комбинацијата од периндоприл и индапамид (погледнете во точка 4.5).

Посебни предупредувања поврзани со периндоприл

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (РААС)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен, го зголемува ризикот за хипотензија, хиперкалемија, и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална слабост). Затоа двојната блокада на РААС системот, преку комбинираната употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен не се препорачува (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

Доколку терапијата со двојна блокада се смета за неопходна, таа мора да се применува само под надзор на специјалист, и со често следење на функцијата на бубрезите, електролитите, и крвниот притисок. АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетска нефропатија.

Неутропенија/агранулоцитоза/тромбоцитопенија/анемија

Кај некои пациенти на терапија со АКЕ инхибитори, беше забележана појава на неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија. Кај пациентите со нормална бубрежна функција кај кои нема други комплицирачки фактори, неутропенија ретко се јавува. Потребна е особена претпазливост при употреба на периндоприл кај пациентите со колагенски васкуларни заболувања, оние на терапија со имunosупресиви, терапија со алопуринол или прокаинамид или пак при комбинација од овие комплицирачки фактори, особено во случаи на претходно постоечко нарушување на бубрежната функција. Кај некои од овие пациенти се развија сериозни инфекции кои во неколку случаи не одговараа на интензивната антибиотска терапија. Во случај да периндоприл се употребува кај овие пациенти, се препорачува периодично следење на бројот на белите крвни клетки и на пациентите треба да им се дадат инструкции да пријават било каков знак на инфекција (на пример, болно грло, висока телесна температура)) (погледнете во точка 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик за хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациенти со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата на еден функционален бубрег се третирани со АКЕ инхибитори (погледнете во точка 4.3). Терапија со диуретици може да биде фактор кој придонесува. Губење на реналната функција може да настане само со мали промени во серимскиот креатинин дури и кај пациенти со унилатерална стеноза на реналната артерија.

Хиперсензитивност/ангиоедем

Кај пациентите на терапија со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и периндоприл, ретко е забележана појава на ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот. Овие појави може да настанат во било кое време од терапијата. Кај овие пациенти, се препорачува прекинување на терапијата со периндоприл и потребно е соодветно следење за да се обезбеди целосно повлекување на симптомите пред да се отпушти пациентот. Во тие случаи каде што отоците се ограничени на лицето и усните, состојбата вообичаено се решава без терапија иако беше утврдено дека давањето на антихистаминици е корисно за ублажување на симптомите. Ангиоедемот кој е поврзан со ларингеален едем може да биде фатален. Доколку се вклучени јазикот глотисот или ларинксот, може да настане опструкција на дишните патишта. Потребно е брзо да се администрира субкутана инјекција од 0,3 ml до 0,5 ml адреналин во однос 1:1000 и да се преземат други соодветни мерки.

Кај овие пациенти не треба да се препишуваат АКЕ инхибитори (погледнете во точка 4.3.).

Кај пациентите од црната раса кои биле на терапија со АКЕ инхибитори, беше забележана повисока инциденца за појава на ангиоедем во споредба со останатите раси.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Кај пациентите со историја на ангиоедем кој не бил поврзан со терапија со некој АКЕ инхибитор, може да постои зголемен ризик за настанување на ангиоедем и за време на терапијата со АКЕ инхибитори (погледнете во точка 4.3.)

Исто така, кај пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори беше забележана појава на интестинален ангиоедем. Овие пациенти имаа абдоминална болка (со или без гадење и повраќање). Во некои случаи немаше претходен ангиоедем на лицето и нивоата на C-1 естераза беа нормални. Ангиоедемот беше дијагностициран со помош на постапки кои вклучуваат абдоминален СТ скен или ултразвук или пак при операција, а симптомите се повлекоа по прекин на терапијата со АКЕ инхибиторот. Интестиналниот ангиоедем треба да се вклучи во диференцијалната дијагноза кај пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори кај кои постои абдоминална болка.

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана како резултат на зголемениот ризик за ангиоедем. Терапијата со сакубитрил/валсартан не смее да се започне 36 часа пред последната доза на периндоприл. Терапијата со периндоприл не смее да се започне 36 часа пред последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете во точка 4.3 и 4.5).

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со NER инхибитори (на пример рацекадотрил), mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (на пример линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведат до зголемен ризик од ангиоедем (на пример отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (погледнете во точка 4.5). Потребна е претпазливост кога се започнува терапија со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (на пример линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) кај пациент кој веќе е на терапија со АКЕ инхибитори.

Анафилактички реакции за време на десензитизација

Постојат извештаи за пациенти кај кои се јавиле постојани, живото-загрозувачки анафилактични реакции при терапија со АКЕ инхибитори за време на десензитизација со хименоптера венот (пчели, оси). Потребна е претпазливост при употреба на АКЕ инхибитори кај алергични пациенти третирани со постапка на десензитизација и да се избегнува нивна употреба кај оние пациенти кои се на имунотерапија со венот. Сепак, овие реакции може да се спречат со привремено повлекување на АКЕ инхибиторот од терапија барем 24 часа пред третманот кај пациентите кај кои има потреба и од терапија со АКЕ инхибитор и од десензитизација.

Анафилактични реакции за време на LDL афереза

Ретко, кај пациентите кои земаа АКЕ инхибитори за време на LDL (липопротеини со ниска густина) афереза со декстран сулфат, беа забележани живото-загрозувачки анафилактични реакции. Овие реакции се избегнуваат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ инхибиторот пред секоја афереза.

Пациенти на хемодијализа

Кај пациентите дијализирани со мембрани со висок флукс (на пример, AN 69®) и истовремено третирани со некој АКЕ инхибитор, беа забележани анафилактични реакции. Кај овие пациенти, треба да се земе во предвид употребата на друг тип на мембрана за дијализа или пак друга група на антихипертензивни лекови.

Примарен алдостеронизам

Пациенти со примарен хипералдостеронизам генерално нема да одговорат на терапијата со антихипертензивни лекови која делува на инхибиција на ренин-ангиотензим системот. Затоа употребата на овој производ не се препорачува.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Лекови кои штедат калиум, додатоци или замена за сол која содржи калиум

Вообичаено не се препорачува комбинирање на периндоприл со лекови кои штедат калиум или замена за сол која содржи калиум (погледнете точка 4.5).

Бременост

Не треба да се започнува терапија со АКЕ инхибитор за време на бременоста. Освен ако не се смета дека е неопходна терапијата со АКЕ инхибитор, на пациентите кои планираат бременост колку што е можно побрзо треба да им се препорача некој друг антихипертензивен третман кој има утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Откако ќе се дијагностицира бременоста, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и доколку е соодветно, да се започне со некоја друга терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Посебни предупредувања поврзани со индапамид

Хепатална енцефалопатија

Кога функцијата на црниот дроб е нарушена, тиазидните диуретици и диуретиците слични на тиазиди може да предизвикаат особено во случај на електролите дисбаланс, хепатална енцефалопатија, која може да прогредира до хепатална кома. Во таков случај, треба веднаш да се прекине администрацијата на диуретикот.

Фотосензитивност

При употреба на тиазиди и диуретици слични на тиазиди, беа забележани случаи на фотосензитивни реакции (погледнете во точка 4.8.). Во случај да настане фотосензитивна реакција за време на терапијата, се препорачува прекин на терапијата. Ако е неопходна повторна администрација на диуретикот, се препорачува да се заштитат деловите изложени на сонце или на вештачка UVA.

Мерки на претпазливост при употреба

Мерки на претпазливост поврзани со комбинацијата од периндоприл и индапамид

Бубрежни заболувања:

Во случај на тешки бубрежни нарушувања (креатинин клиренс < 30 ml/min), терапијата е контраиндицирана.

Во случај на тешки и умерени бубрежни заболувања (креатинин клиренс < 60 ml/min), терапијата е контраиндицирана.

Кај одредени хипертензивни пациенти без претходно постоечка ренална лезија и кај кои реналните крвни тестови покажуваат функционална ренална инсуфициенција, терапијата треба да се прекине и повторно да се започне или со пониска доза или само со една активна супстанција.

Кај овие пациенти, вообичаеното следење на состојбата треба да вклучи често следење на серумскиот калиум и креатининот - прво по две недели од терапијата, а потоа на секои два месеци за време на периодот на тераписка стабилност. Бубрежна слабост беше забележана главно кај пациентите со тешка срцева слабост или постоечка бубрежна слабост вклучувајќи ренална артериска стеноза.

Вообичаено не се препорачува употреба на овој лек во случај на билатерална стеноза на реналната артерија или функционирање само на едниот бубрег.

Хипотензија и намалување на вода и електролити

Постои ризик за ненадејна хипотензија кај пациенти со претходно постоечко намалување на натриумот (особено кај индивидуи со ренална артериска стеноза). Според тоа, потребно е да се



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

изведе систематско тестирање за клинички знаци на намалување на вода и електролити кое може да се јави со интеркурентна епизода на дијареа или повраќање. Кај овие пациенти, потребно е редовно следење на плазма електролитите.

При забележителна хипотензија, може да има потреба од администрација на интравенска инфузија од изотонична сол.

Минливата хипотензија не е контраиндикација за продолжување на третманот. По повторното воспоставување на потребниот волумен на крвта и на крвниот притисок, може повторно да се започне терапијата или со намалена доза или само со една од активните состојки.

Нивоа на калиум

Комбинацијата од периндоприл и индапамид не спречува настанување на хипокалемија, особено кај пациенти со дијабетес или кај пациенти со бубрежна слабост. Како што е случај и со другите антихипертензивни препарати кои содржат диуретик, потребно е редовно следење на нивоата на калиум во серумот.

Мерки на претпазливост поврзани со периндоприл

Кашлица

При употреба на АКЕ инхибитори, беа забележани случаи на појава на сува кашлица која се карактеризира со постојаност и исчезнува по прекин на терапијата. Во случај да се појави овој симптом, треба да се земе во предвид јатрогена етиологија. Доколку се уште се преферира препишување на некој АКЕ инхибитор, може да се земе во предвид продолжување на терапијата.

Педијатриска популација

Ефикасноста и подносливоста на периндоприл кај децата и адолесцентите, сам или во комбинација, не се утврдени.

Ризик за артериска хипотензија и/или ренална инсуфициенција (случаи на кардијална инсуфициенција, намалување на вода и електролити итн)

Беа забележана значајна стимулација на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, особено при значајно намалување на водата и електролитите (строги диети со намалено внесување на натриум или продолжен третман со диуретици), кај пациенти чиј крвен притисок бил низок на почетокот, во случаи на ренална артериска стеноза, конгестивна срцева слабост или цироза со едеми и асцити.

Особено за време на првата администрација и првите две недели од терапијата, блокадата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот со некој АКЕ инхибитор може да предизвика ненадеен пад на крвниот притисок и/или зголемување на серумските нивоа на креатинин, прикажувајќи функционална ренална инсуфициенција. Повремено ова може да биде акутно на почетокот, иако ретко и со варијабилно време на почеток. Во такви случаи, се препорачува започнување на третманот со пониски дози и постепено зголемување на дозите.

Постари пациенти

Пред почеток на терапијата, потребно е да се утврди реналната функција и нивоата на калиум. Почетната доза се прилагодува во согласност со одговорот на крвниот притисок, особено кога се намалени водата и електролитите, со цел да се избегне ненадеен развој на хипотензија.

Пациенти со позната атеросклероза

Ризикот за појава на хипотензија постои кај сите пациенти, но потребно е особено внимание кај пациентите со исхемично срцево заболување или церебрална циркулаторна инсуфициенција при кои терапијата треба да се започне со пониска доза.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Реноваскуларна хипертензија

Терапијата за реноваскуларна хипертензија опфаќа реваскуларизација. Сепак, АКЕ инхибиторите може да бидат корисни кај пациентите со реноваскуларна хипертензија кои чекаат на операција или кога операција не е возможна.

Ко-Пренеса таблети од 2 mg/0,625 mg и 4 mg/1,25 mg

Кога таблетите Ко-Пренеса се препишуваат кај пациенти со позната или суспектна ренална артериска стеноза, терапијата треба да се започне во болница со ниска доза и треба да се следат бубрежната функција и нивоата на калиум, бидејќи кај некои пациенти може да дојде до развој на функционална ренална инсуфициенција која е реверзибилна и се повлекува по прекин на терапијата.

Ко-Пренеса таблети од 8 mg/2,5 mg

Терапијата со Ко/Пренеса таблети од 8 mg/2,5 mg не е соодветна на пациентите со позната или суспектна ренална артериска стеноза бидејќи третманот треба да се започне во болница со доза пониска од онаа на Ко-Пренеса од 8 mg/2,5 mg.

Срцева слабост/сериозна срцева инсуфициенција

Кај пациентите со тешка кардијална инсуфициенција (степен IV), терапијата треба да се започне под медицински надзор со намалена почетна доза, па според тоа таблетите Ко-Пренеса од 8 mg/2,5 mg не се соодветни за почетно дозирање.

Кај хипертензивни пациенти со коронарна инсуфициенција терапијата со бета-блокатори не треба да се прекинува; АКЕ инхибиторот треба да се додаде на бета-блокаторот.

Пациенти со дијабет

Кај пациенти со дијабетес мелитус кој е зависен од инсулин (спонтанa тенденција за зголемување на нивоата на калиум), терапијата со таблети Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg не е соодветна затоа треба да се започне со намалена почетна доза под медицински надзор.

Потребно е внимателно следење на нивото на гликемија кај дијабетични пациенти претходно третирани со орални антидијабетични лекови или инсулин, за време на првиот месец од терапијата со АКЕ инхибиторот (погледнете во точка 4.5).

Етнички разлики

Како што е случај и со другите АКЕ инхибитори, се смета дека и периндоприл е помалку ефикасен во намалување на крвниот притисок кај луѓето од црната раса во споредба со останатите раси, најверојатно поради повисоката преваленца на состојби со низок ренин во црната хипертензивна популација.

Операција/анестезија

АКЕ инхибиторите може да предизвикаат хипотензија за време на анестезијата, особено кога администрираниот анестетик претставува препарат со хипотензивен потенцијал. Според тоа, се препорачува прекинување на терапијата со долго-делувачките АКЕ инхибитори, како што е периндоприл, кога е возможно 2 дена пред операцијата.

Стеноза на аорталната митрална валвула или хипертрофична кардиомиопатија

Потребна е посебна претпазливост при употреба на АКЕ инхибиторите кај пациенти со опструкција на одводниот тракт на левата вентрикула.

Хепатална слабост

Ретко, употребата на АКЕ инхибиторите беше поврзана со појава на синдром кој започнува со холестатска жолтица и прогредира до фулминатна хепатална некроза и (понекогаш) смрт. Механизмот на овој синдром не е јасен. Кај пациентите на терапија со АКЕ инхибитори кај кои се развила жолтица или значајни покачувања на хепаталните ензими треба да се прекине



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

терапијата со АКЕ инхибиторот и да подлежат на соодветно медицинско следење (погледнете во точка 4.8).

Хиперкалемија

АКЕ инхибиторите може да предизвикаат хиперкалемија затоа што го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Дејството вообичаено не е сигнификантно кај пациенти со нормална ренална функција. Ризик факторите за развој на хиперкалемија ги вклучуваат оние со ренална инсуфициенција, влошување на реналната функција, возраст > 70 години, дијабетес мелитус, интеркурентни настани, особено дехидратација, акутна кардијална декомпензација, метаболна ацидоза и истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум (на пример, спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиум суплементи или супститути на сол кои содржат калиум; или оние пациенти кои земаат други лекови поврзани со зголемувања на калиумот во серумот (на пример, хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол исто така познат како триметроприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерон или блокатори на рецепторите на ангиотензин, ацетилсалицилна киселина ≥ 3 g/на ден, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСАИЛ, имunosупресиви како што се циклоспорин или такролимус). Употребата на калиум суплементи, диуретици кои штедат калиум или супститути на сол кои содржат калиум, особено кај пациенти со нарушена ренална функција, може да доведе до значајно зголемување на серумскиот калиум. Хиперкалемијата може да предизвика сериозни и понекогаш фатални аритмии. Диуретиците кои штедат калиум и ангиотензин рецепторните блокатори тие треба да се употребуваат претпазливо кај пациенти кои се на терапија со АКЕ инхибитори, и серумскиот калиум и реналната функција треба да се следат (погледнете во точка 4.5.).

Мерки на претпазливост поврзани со индапамид

Воден и електролитен баланс

Нивоа на натриум

Треба да се измерат пред започнување на терапијата, а потоа во редовни интервали. Сите диуретици може да предизвикаат намалување на нивоата на натриум, што може да има сериозни последици. Намалувањето на нивото на натриум на почетокот може да биде асимптоматско, па затоа е потребно редовно тестирање. Тестирањето треба да биде почесто кај постари и кај пациенти со цироза (погледнете во точките 4.8 и 4.9).

Било кој третман со диуретици може да предизвика хипонатремиа, понекогаш со многу сериозни последици. Хипонатремија со хиповолемија може да биде одговорна за дехидрација и ортостатска хипотензија. Истовремено губење на јони на хлор може да доведе до секундарна компензаторна метаболна алкалоза: инцидентот и степенот на ова дејство се слаби.

Нивоа на калиум

Намалувањето на калиум со хипокалемија е главен ризик поврзан со употребата на тиазидни диуретици и диуретиците слични на тиазиди. Хипокалемијата може да предизвика нарушувања на мускулите. Пријавени се случаи на рабдомиолиза, особено во корелација со сериозна форма на хипокалемија. Ризикот за хипокалемија (под 3.4 mmol/l) треба да се спречи кај некои високо ризични популации -, како што се постарите и/или слабо исхранети индивидуи, без разлика на тоа дали земаат повеќе лекови, циротични пациенти со слемн и асцити, коронарни пациенти и пациенти со срцева слабост.

Во такви случаи, хипокалемијата ја зголемува кардијалната токсичност на кардијалните гликозиди и ризикот за нарушување на срцевиот ритам. Индивидуите со долг QT интервал исто така спаѓаат во ризична група, без разлика на тоа дали потеклото е вродено или јатрогено. Хипокалемијата и брадикардијата дејствуваат како фактори кои го фаворизираат почетокот на тешки нарушувања на срцевиот ритам, особено *torsades de pointes*, кои можат да бидат фатални.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Во сите случаи, неопходно е почесто испитување на нивоата на калиум. Првото мерење на нивото на калиум во плазмата треба да се изведе за време на првата недела од терапијата. Доколку се забележат ниски нивоа на калиум потребно е нивно корегирање. Хипокалемијата која е пронајдена во корелација со ниско ниво на магнезиум во серумот може да биде отпорна на терапијата освен нивото на магнезиум во серумот не се корегира.

Ниво на магнезиум

Тијазидните и сродните диуретици вклучително индапамид се покажа дека ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што може да резултира со хипомагнезимија (погледнете во точка 4.5 и 4.8).

Нивоа на калциум

Тијазидните диуретици и диуретиците слични на тиазиди може да ја намалат уринарната екскреција на калциумот и да предизвикаат благо и минливо зголемување на нивото на калциум во плазмата. Значајно покачените нивоа на калциум може да бидат поврзани со недијагностициран хиперпаратироидизам. Во такви случаи, потребно е да се прекине терапијата пред да се испита функцијата на паратироидната жлезда.

Глукоза во крвта

Следењето на глукозата во крвта е значајно кај дијабетичните пациенти, особено ако се ниски нивоата на калиум.

Урична киселина

Кај пациентите со хиперурикемија може да постои зголемена тенденција за напади на гихт.

Ренална функција и диуретици

Тијазидните диуретици и диуретиците слични на тиазиди се целосно ефикасни само кога е нормална или благо оштетена бубрежната функција (креатинин нивоа пониски од околу 25 mg/l, односно 220 µmol/l за возрасни).

Кај постари пациенти вредноста на плазма креатинин треба да се прилагоди во согласност со возраста, телесната тежина и полот на пациентот и тоа според формулата на Cockcroft:

$$Cl_{Cr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{телесна тежина} / 0.814 \times \text{ниво на плазма креатинин}$$

при што: возраста е изразена во години,
 телесната тежина во kg,
 нивото на плазма креатинин во micromol/l.

Оваа формула е апликабилна кај машки постари пациенти и потребно е да се адаптира кај жените со помножување на резултатот со 0.85

Хиповолемијата, која се јавува како резултат на загубата на вода и натриум предизвикана од диуретикот на почеток на терапијата, предизвикува намалување на гломеруларната филтрација. Ова може да резултира со зголемување на уреата во крвта и нивоата на креатинин. Оваа транзитрна функционална ренална инсуфициенција нема несакани последици кај пациентите со нормална бубрежна функција. Но, сепак може да доведе до влошување на претходно постоечката ренална инсуфициенција.

Спортисти

Спортистите треба да имаат во предвид дека овој производ содржи активна состојка која може да предизвика позитивна реакција на допинг тестовите.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Хороидална ефузија, акутна миопатија и секундарен глауком од затворен агол

Сулфонамид и лековите кои се деривати на сулфонамид може да предизвикаат идиосинкраткса реакција што резултира со хороидална ефузија со оштетување на визуелното поле, транзитрна миопија и акутен глауком од затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно настанување на намалена визуелна острина или болка во очите и типично настануваат во период од неколку часови до неколку недели од започнување на терапијата. Нетретиран глауком од затворен агол може да предизвика трајно губење на видот. Примарна терапија е да се прекине земањето на лекот колку што е можно побрзо. Може да се смета на брза медицинска или хируршка терапија доколку интраокуларниот притисок не може да се контролира. Ризик факторите за развој на акутен глауком од затворен агол може да бидат историја на алергија со сулфонамид или пеницилин.

Посебни предупредувања за помошните состојки

Таблетите Ко-Пренеса содржат лактоза. Пациентите со ретки, наследни проблеми на галактозна интолеранција, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Интеракции поврзани со комбинацијата од периндоприл и индапамид

Комбинации кои не се препорачуваат

Литиум

При истовремена администрација на литиум и АКЕ инхибитори беше забележано реверзибилно зголемување на серумските концентрации на литиумот и токсичноста. Истовремената употреба на тиазидни диуретици може дополнително да ги зголеми нивоата на литиум и да го зголеми ризикот за токсичност на литиумот со АКЕ инхибиторите. Не се препорачува употреба на комбинацијата од периндоприл и индапамид со литиум, но ако се смета дека оваа комбинација е неопходна, потребно е внимателно следење на нивоата на литиум во серумот (погледнете во точка 4.4).

Комбинации при кои е потребно посебно внимание

Баклофен

Го потенцира антихипертензивниот ефект. Потребно е следење на крвниот притисок и на бубрежната функција и дозата на антихипертензивниот лек треба соодветно да се прилагоди кога е неопходно.

Нестероидни антиинфламаторни лекови - НСАИЛ (вклучувајќи ацетилсалицилна киселина во високи дози)

Кога АКЕ инхибиторите се администрираат истовремено со нестероидни антиинфламаторни лекови (односно ацетилсалицилна киселина во антиинфламаторни дози, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСАИЛ), може да настане намалување на антихипертензивниот ефект. Истовремената употреба на АКЕ инхибитори и НСАИЛ може да го зголеми ризикот од влошување на бубрежната функција, вклучувајќи можна акутна бубрежна слабост и зголемување на серумскиот калиум особено кај пациентите со претходно постоечка слаба бубрежна функција. Потребна е претпазливост при администрација на оваа комбинација, особено кај постарите пациенти. Пациентите треба соодветно да се хидрираат и потребно е



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

следење на бубрежната функција по започнување на истовремената терапија и периодично во текот на терапијата.

Комбинации при кои е потребно одредено внимание

Антидепресиви слични на имипрамин (трициклични), невротлептици

Тие го зголемуваат антихипертензивниот ефект и ризикот за ортостатска хипотензија (адитивен ефект).

Интеракции поврзани со периндоприл

Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС) системот со комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен, е асоцирана со повисока фреквенција на несакани дејства, како што се: хипотензија, хиперкалемија, и намалена ренална функција (вклучувајќи акутна ренална слабост) во споредба со употребата на единечна блокада на РААС системот. (погледнете во точка 4.3, 4.4, и 5.1)

Комбинации кои се контраиндицирани:

Алискирен:

Кај пациенти со дијабетес или нарушена ренална функција, се зголемува ризикот за хиперкалемија, влошување на реналната функција и кардиоваскуларен морбидитет и морталитет.

Екстракорпорални третмани:

Екстракорпорални третмани при кои има контакт на крвта со негативно наелектризирани контактни површини како што се дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок флукс (на пример полиакрилонитрилни мембрани) и афереза со липопротеин со ниска густина со декстран сулфат како резултат на зголемен ризик за сериозна анафилактоидна реакција (погледнете во точка 4.3). Доколку е потребен ваков третман, треба да се земе во предвид користење на различен тип на мембрана за дијализа или друга класа на антихипертензивен лек.

Сакубитрил / валсартан:

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана затоа што го зголемува ризикот за ангиоедем (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Комбинации кои не се препорачуваат

Алискирен:

Кај пациенти кои немаат дијабетес или немаат нарушена функција на бубрезите, се зголемува ризикот за хиперкалемија, влошување на реналната функција и кардиоваскуларен морбидитет и морталитет (погледнете во точка 4.4).

Истовремена терапија со АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин рецепторите:

Во литературата пријавено е дека пациенти со постоечка атеросклеротична болест, срцева слабост, или со дијабетес со оштетување на целен орган, истовремена терапија со АКЕ инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокатори е асоцирана со повисока фреквенција на хипотензија, синкопа, хиперкалемија, и влошување на реналната функција (вклучително акутна ренална слабост) во споредба со употреба на еден лек кој делува на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Двојна блокада (на пример, со комбинација на АКЕ-инхибитор со ангиотензин II рецепторен антагонист) треба да се ограничи на индивидуално дефинирани случаи со блиско следење на реналната функција, нивото на калиум, и крвниот притисок

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

(погледнете во точка 4.4).

Естрамустин:

Ризик за зголемени несакани дејства како што се ангионевротичен едем (ангиоедем).

Диуретици кои штедат калиум (спиронолактон, триамтерен, сами или во комбинација), суплементи на калиум или замена за сол која содржи калиум:

АКЕ инхибиторите го ублажуваат губењето на калиум предизвикано од диуретици. Иако калиумот во серумот вообичаено останува во нормалните граници, кај некои пациенти третирани со периндоприл може да настане хиперкалиемија. Според тоа, диуретиците кои штедат калиум како што се спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиум суплементите или супститутите на сол кои содржат калиум, може да доведат до сигнификантно зголемување на серумскиот калиум (потенцијално летално). Потребно е внимание кога периндоприл се ко-администрира со други лекови кои може да го зголемат нивото на калиум во серумот како што се триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) затоа што за триметоприм се знае дека делува како диуретик кој го штеди калиум исто како амилорид. Затоа, комбинацијата на периндоприл со горе споменатите лекови не се препорачува. Во случај да е индицирана истовремена употреба поради документирана хипокалиемија, потребна е претпазливост при нивна употреба и често следење на серумскиот калиум со ECG.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол):

Пациенти кои истовремено земаат ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да имаат зголемен ризик за хиперкалиемија (погледнете во точка 4.4).

Комбинации при кои е потребно посебно внимание:

Антидијабетици (инсулин, хипогликемични сулфонамиди

Епидемиолошките студии сугерираат дека истовремена администрација на АКЕ инхибиторите и антидијабетици (инсулин, перорални хипогликемични лекови) може да предизвикаат зголемување на дејството на намалување на глукоза во крвта со ризик за хипогликемија. Овој феномен се смета дека почесто се појавува за време на првите недели на комбинирани терапија и кај пациенти со ренално нарушување.

Диуретици кои не штедат калиум:

Пациенти кои се на терапија со диуретици, и особено оние кои имаат намалување на волуменот и/или солта, може да доживеат прекумерно намалување на крвниот притисок по започнување на терапијата со АКЕ инхибитор. Можноста за хипотензивно дејство може да се намали со прекин на терапијата на диуретикот, со зголемување на волуменот или внесот на сол пред започнување на терапијата со ниски и прогресивни дози на периндоприл.

При артериска хипертензија, кога пред терапијата со диуретик може да дојде до намалување на волуменот/солта, терапијата со диуретикот мора да се прекине пред започнување на терапијата со АКЕ инхибиторот, во овој случај може повторно да се почне со терапија со диуретик кој не штеди калиум или АКЕ инхибиторот мора да се започне со ниски дози и прогресивно да се зголемува.

При конгестивна срцева слабост третирана со диуретици, терапијата со АКЕ инхибиторот треба да започне со многу ниски дози, по можност со намалување на дозата од соодветниот диуретик кој не штеди калиум.

Во сите случаи, реналната функција (ниво на креатинин) мора да се следи за време на првите неколку недели од започнување на терапијата со АКЕ инхибитор.

Диуретици кои штедат калиум (еплеренон, спиронолактон):

Со еплеренон или спиронолактон во дози од 12,5 mg до 50 mg на ден и со ниски дози на АКЕ



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

инхибитори:

При терапија на класа II-IV срцева слабост (NYHA) со ејекциона фракција <40%, и претходно третирана со АКЕ инхибитори и loop диуретици, постои ризик за хиперкалемија, која е потенцијално летална, особено во случај на непочитување на препораките за препишување за оваа комбинација.

Пред започнување на терапијата со комбинацијата, проверете го отсуството на хиперкалемија и ренално нарушување.

Препорачливо е блиско следење на калемија и креатинемија во првиот месец од терапија, еднаш неделно на почетокот а потоа на месечно ниво.

Рацекадотрил:

АКЕ инхибиторите (на пример периндоприл) се познати дека предизвикуваат ангиоедем. Овој ризик може да се зголеми кога се употребуваат истовремено со рацекадотрил (лек кој се употребува против акутна дијареа).

mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус):

Пациенти кои се на истовремена терапија со mTOR инхибитори може да имаат зголемен ризик за ангиоедем (погледнете во точка 4.4).

Комбинации за кои е потребно одредено внимание:

Антихипертензивни лекови и вазодилататори:

Истовремена употреба на лекови кои може да го зголемат хипотензивното дејство на периндоприл. Истовремена употреба со други нитрати или други вазодилататори, може дополнително да го намали крвниот притисок.

Алопуринол, цитостатици или имunosупресиви, кортикостероиди (за системска употреба) или прокаинамид:

Истовремената администрација со АКЕ инхибитори може да доведе до зголемување на ризикот за леукопенија.

Анестетици

АКЕ инхибиторите може да го зголемат хипотензивниот ефект на некои анестетици.

Злато

Нитритоидни реакции (кои вклучуваат симптоми како зацрвенување на лицето, гадење, повраќање и хипотензија) беа ретко забележани кај пациентите на терапија со инјектабилно злато (натриум ауротиомалат) и истовремена терапија со АКЕ инхибитор вклучувајќи го и периндоприл.

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):

Зголемен ризик за ангиоедем, кај пациенти на терапија со АКЕ инхибитор, како резултат на намалена активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) од страна на глиптин.

Симптомиметици:

Симптомиметиците можат да го намалат антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите.

Циклоспорин:

Хиперкалемија може да настане за време на истовремена употреба на АКЕ инхибитори со циклоспорин. Препорачливо е следење на нивото на калиум во серумот.

Хепарин:

Хиперкалемија може да настане за време на истовремена употреба на АКЕ инхибитори со



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

хепарин. Препорачливо е следење на нивото на калиум во серумот.

Интеракции поврзани со индапамид

Комбинации при кои е потребно посебно внимание

Лекови кои предизвикуваат torsades de pointes

Поради ризикот за појава на хипокалемија, потребна е претпазливост при администрирање на индапамид заедно со лекови кои се индуктори на *torsades de pointes* како што се: класа IA антиаритмици (кинидин, хидрокинидин, дисопирамид); класа III антиаритмици (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); некои невротропици (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невротропици (пимозид); други супстанции како што се: бепридил, цисаприд, дифеманил, IV еритромицин, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, IV винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Потребна е превенција на хипокалемијата и корекција во случај да е неопходно, како и следење на QT интервалот.

Лекови кои го намалуваат калиумот (амфотерицин B (IV пат), системски глукокортикоиди и минералокортикоиди (системски пат), тетракосактид, стимулативни лаксативи):

Зголемен ризик за намалување на нивоата на калиум (адитивен ефект). Доколку е неопходно, потребно е следење на нивото на калиум и корегирање, особено потребна е посебна претпазливост кај пациенти кои се третирани со кардијалнигликозиди. Треба да се употребуваат нестимулативни лаксативи.

Дигиталис

Хипокалемија и/или хипомагнеземија се предиспонирачко токсично дејство на дигиталис. Следење на концентрацијата на калиум и магнезиум во плазмата како и ЕКГ е препорачливо и доколку е потребно треба да се прилагоди и терапијата.

Алопуринол

Истовремена терапија со индапамид може да ја зголеми инциденцата на хиперсензитивни реакции со алопуринол.

Комбинации за кои е потребно одредено внимание

Метформин

Лактична ацидоза поради метформин предизвикана од можна функционална бубрежна слабост поврзана со диуретици особено диуретици на Хенлеовата петелка. Не се препорачува препишување на метформин кога нивоата на плазма креатинин надминуваат 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) кај мажи и 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) кај жени.

Јодиран контраст

Во случаи на дехидратација предизвикана од употреба на диуретици, постои зголемен ризик за акутна бубрежна слабост, особено кога се употребуваат високи дози на јодиран контраст. Потребна е рехидратација пред да се администрира јодираната состојка.

Калциум (соли)

Постои ризик за зголемување на нивоата на калциум поради намалената елиминација на калциумот во урината.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Циклоспорин, такролимус

Постои ризик за зголемување на нивоата на креатинин без промени во нивото на циркулирачки циклоспорин, дури и кога нема намалување на солта и водата.

Кортикостероиди, тетракосактид (системски пат):

Намалување на антихипертензивното дејство (задршка на соли и вода како резултат на дејството на кортикостероидите).

4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Имајќи ги во предвид ефектите на индивидуалните компоненти од оваа комбинација врз бременоста и лактацијата, не се препорачува употреба на Ко-Пренеса за време на првите три месеци од бременоста. Контраиндицирана е употребата на Ко-Пренеса во второто и третото тромесечје од бременоста.

Не се препорачува употребата на Ко-Пренеса при доење. Според тоа, треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине терапијата со Ко-Пренеса, земајќи ја во предвид важноста на оваа терапија за мајката.

Администрација за време на бременост

Администрација на периндоприл

Не се препорачува употреба на АКЕ инхибитори за време на првото тромесечје од бременоста (погледнете во точка 4.4). Контраиндицирана е употребата на АКЕ инхибитори за време на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките испитувања кои се однесуваат на ризикот за можна тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори во првото тромесечје од бременоста не донесоа заклучок. Сепак, не може да се исклучи можноста за благо зголемување на ризикот. Освен ако не се смета дека е неопходно продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибиторот, на пациентите кои планираат бременост колку што е можно поскоро треба да им се даде алтернативен антихипертензивен третман со утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, треба веднаш да се прекине терапијата со АКЕ инхибитори и да се започне со соодветна алтернативна терапија.

Познато е дека изложувањето на терапија со некој АКЕ инхибитор за време на второто и третото тромесечје од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Во случај да настанало изложување на АКЕ инхибитори во второто тромесечје од бременоста, се препорачува да се направи проверка на бубрежната функција со ултразвук и проверка на черепот.

Бебињата чии мајки земале АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат заради можна појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Администрација на индапамид

Не постојат податоци или постојат ограничени податоци (помалку од 300 исходи на бременост) од употреба на индапамид кај бремени жени.

Продолженото изложување на тиазиди за време на третото тромесечје од бременоста може да го намали волуменот на плазмата кај мајката како и утеро-плаценталниот крвоток што може да предизвика фетоплацентална исхемија и ретардација на растот.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Студиите кај животни не индицираат директно или индиректно штетно дејство во однос на репродуктивната токсичност (погледнете во точка 5.3).

Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употреба на индапамид за време на бременост.

Доење

Не се препорачува употреба на лекот Ко-Пренеса за време на доење.

Администрација на периндоприл

Бидејќи не се достапни информации за употребата на периндоприл за време на доењето, не се препорачува негова употреба и треба да се препорача некоја друга терапија за која е утврден безбедносниот профил при доење, особено кога се работи за новороденче или предвремено родено бебе.

Администрација на индапамид

Не постојат доволни податоци за излучувањето на индапамид/ неговите метаболити во мајчиното млеко. Може да дојде до појава на преосетливост на лекови од групата на сулфонамиди и до појава на хипокалемија.

Не може да се исклучи ризикот за новороденчиња/бебиња.

Тој е поврзан со тиазидните диуретици за кои се смета дека може да предизвикаат намалување па дури и супресија на лачењето на млеко ако се земаат за време на доење.

Не се препорачува индапамид за време на доење.

Плодност

Администрација на периндоприл и индапамид:

Студиите за репродуктивна токсичност не покажаа дејство врз плодноста кај женски и машки стаорци (погледнете во точка 5.3). Не се очекуваат дејства врз плодноста кај луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Ефекти поврзани со периндоприл, индапамид и комбинацијата од периндоприл и индапамид

Ниту една од двете активни супстанции, поединечно или во комбинација, не влијае врз будноста, но кај некои пациенти можни се поединечни реакции поврзани со низок крвен притисок, особено на почетокот на терапијата или во комбинација со други антихипертензивни. Како резултат на тоа, може да биде нарушена способноста на пациентот за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

а. Извештај за безбедносниот профил

Администрацијата на периндоприл ја инхибира ренин-ангиотензин-алдостерон оската и се стреми да го намали губитокот на калиум предизвикан од индапамид.

Кај 2% од пациентите кои се на терапија со таблети Ко-Пренеса од 5 mg/0.625 mg се јавува хипокалемија (ниво на калиум < 3,4 mmol/l).

Кај 4% од пациентите кои се на терапија со таблети Ко-Пренеса од 4 mg/1.25 mg се јавува хипокалемија (ниво на калиум < 3,4 mmol/l).

Кај 4% од пациентите кои се на терапија со таблети Ко-Пренеса од 8 mg/2.5 mg се јавува хипокалемија (ниво на калиум < 3,4 mmol/l):

Најчесто пријавени несакани дејства се:

PI_Text024586_2	- Updated:	Page 17 of 27
-----------------	------------	---------------



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

- за периндоприл: зашеметеност, главоболка, парестезија, дисгеузија, визуелно нарушување, вртоглавица, тинитус, хипотензија, кашлица, диспнеа, абдоминална болка, констипација, диспепсија, дијареа, гадење, повраќање, пруритус, исип, грчеви во мускулите и астенија.
- за индапамид: хипокалемија, хиперсензитивни реакции, претежно дерматолошки, кај пациенти со predisпозиција за алергиски реакции, астма и макуло-папуларен исип.

a. Табеларен приказ на листа на несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се настанат за време на терапијата со комбинацијата од периндоприл и индапамид се класифицирани во следниве групи по редослед на честота:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честотата на несаканите дејства наведени по поединечни органски системи:

MedDRA Класа на системи на органи	Несакани дејства	Честота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инфекстации	Ринитис	Многу ретки	-
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Еозинофилија	Помалку чести*	-
	Агранулоцитоза (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки
	Апластична анемија	-	Многу ретки
	Панцитопенија	Многу ретки	-
	Леукопенија	Многу ретки	Многу ретки
	Неутропенија (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-
	Хемолитична анемија	Многу ретки	Многу ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	Хиперсензитивност (реакции, претежно дерматолошки, кај пациенти со predisпозиција за алергиски реакции и астма)	-	Чести
	Синдром на несоодветно лачење на антидиуретичен хормон (SIADH)	Ретки	-
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија (погледнете во точка 4.4 и 4.5)	Помалку чести*	-
	Хиперкалемија, реверзибилна по прекин на терапија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести*	-
	Хипонатремија (погледнете во точка 4.4)	Помалку	Помалку чести

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	4.4)	чести*	
	Хиперкалцемија	-	Многу ретки
	Хипокалемија (погледнете во точка 4.4)	-	Чести
	Хипохлоремија	-	Ретки
	Хипомагнезимија	-	Ретки
Психијатриски нарушувања	Промена на расположение	Помалку чести	-
	Нарушено спиење	Помалку чести	-
	Депресија	Помалку чести	-
	Збунетост	Многу ретки	-
Нарушувања на нервниот систем	Зашеметеност	Чести	-
	Главоболка	Чести	Ретки
	Парестезија	Чести	Ретки
	Дисгеузија	Чести	-
	Поспаност	Помалку чести*	-
	Синкопа	Помалку чести*	Непознати
	Удар можно секундарно како резултат на прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-
	Можност за појава на хепатална енцефалопатија во случај на хепатална инсуфициенција (погледнете во точка 4.3 и 4.4)	-	Непознати
Нарушувања на очите	Нарушен вид	Чести	Непознати
	Миопија (погледнете во точка 4.4)	-	Непознати
	Заматен вид	-	Непознати
	Глауком од затворен агол	-	Непознати
	Хороидална ефузија	-	Непознати
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт	Вртоглавица	Чести	Ретки
	Тинитус	Чести	-
Кардијални нарушувања	Палпитации	Помалку чести*	-
	Тахикардија	Помалку чести*	-
	Ангина пекторис (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-
	Аритмија (вклучително брадикардија, вентрикуларна тахикардија, атријална фибрилација)	Многу ретки	Многу ретки
	Микарден инфаркт можно секундарно како резултат на прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-
	Torsade de pointes (потенцијално фатални) (погледнете во точка 4.4 и 4.5)	-	Непознати
Васкуларни	Хипотензија (и дејства поврзани со	Чести	Многу ретки

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

нарушувања	хипотензија) (погледнете во точка 4.4)		
	Васкулитис	Помалку чести*	-
	Црвенило	Ретки	-
	Raouaud's феномен	Непознати	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица (погледнете во точка 4.4)	Чести	-
	Диспнеа	Чести	-
	Бронхоспазам	Помалку чести	-
	Еозинофилна пнеумонија	Многу ретки	-
Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка	Чести	-
	Запек	Чести	Ретки
	Дијареа	Чести	-
	Диспеа	Чести	-
	Гадење	Чести	Ретки
	Повраќање	Чести	Помалку чести
	Сува уста	Помалку чести	Ретки
	Панкреатитис	Многу ретки	Многу ретки
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатитис (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Непознати
	Невообичаена хепатална функција	-	Многу ретки
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Пруритус	Чести	-
	Исип	Чести	-
	Макуло-папуларен исип	-	Чести
	Уртикарија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести	Многу ретки
	Ангиоедем (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести	Многу ретки
	Пурпура	-	Помалку чести
	Хиперхидроза	Помалку чести	-
	Фотосензитивна реакција	Помалку чести*	Непознати
	Пемфигоид	Помалку чести*	-
	Влошување на псориаза	Ретки *	-
	Еритема мултиформе	Многу ретки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Многу ретки
	Стивенс-Џонсонов синдром	-	Многу ретки
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво	Грчеви во мускулите	Чести	Непознати
	Можност за влошување на претходно постоечка акутно дисеминиран лупус еритематозус	-	Непознати
	Артралгија	Помалку чести*	-
	Миалгија	Помалку чести*	-
	Мускулна слабост	-	Непознати
	Рабдомиолиза	-	Непознати
Ренални и уринарни нарушувања	Ренална инсуфициенција	Помалку чести	-
	Акутна ренална слабост	Ретки	Многу ретки



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	Анурија/олигурија	Ретки	-
Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите	Еректилна дисфункција	Помалку чести	Помалку чести
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Астенија	Чести	-
	Болка во градите	Помалку чести *	-
	Лошење	Помалку чести *	-
	Периферен едем	Помалку чести *	-
	Пирексија	Помалку чести *	-
	Замор	-	Ретки
Испитувања	Зголемено ниво на уреа во крвта	Помалку чести *	-
	Зголемено ниво на креатинин во крвта	Помалку чести *	-
	Зголемено ниво на билирубин во крвта	Ретки	-
	Зголемено ниво на хепатални ензими	Ретки	Непознати
	Намалено ниво на хемоглобин и намалено ниво на хематокрит (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-
	Зголемено ниво на глукоза во крвта	-	Непознати
	Зголемено ниво на урична киселина во крвта	-	Непознати
	Пролонгација на QT на електрокардиограм (погледнете во точка 4.4 и 4.5)	-	Непознати
Повреди, труења и процедурни компликации	Падови	Помалку чести *	-

* Честотата е пресметана од клиничките студии за несакани дејства детектирани од спонтани извештаи.

Опис на одбрани несакани реакции

За време на фаза II и III од студиите за споредба на индапамид 1,5mg и 2,5mg, анализата за нивото на калиум во плазмата прикажа дозно-зависно дејство на индапамид:

- Индапамид 1,5mg: калиум во плазмата <3,4 mmol/l беше забележан кај 10 % од пациентите и < 3,2 mmol/l кај 4 % од пациентите по 4 до 6 недели терапија. По 12 недели терапија, средната вредност на пад на калиум во плазмата беше 0,23 mmol/l.

- Индапамид 2,5 mg: калиум во плазмата <3,4 mmol/l беше забележан кај 23,4% од пациентите и < 3,2 mmol/l кај 10 % од пациентите по 4 до 6 недели терапија. По 12 недели терапија, средната вредност на пад на калиум во плазмата беше 0,41 mmol/l.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Во случај на предозирање, најчести несакани дејства се хипотензија, понекогаш асоцирана со гадење, повраќање, грчеви во мускулите, зашеметеност, поспаност, ментална конфузија, олигурија која може да прогредира и до анурија (поради хиповолемија). Може да се појават и нарушувања на рамнотежата на сол и вода (ниски нивоа на натриум, ниски нивоа на калиум).

Мерки кои треба да се преземат

Први мерки кои треба да се преземат вклучуваат брзо елиминирање на земениот производ по пат на гастрична лаважа и/или администрација на активен јаглен, а потоа повторно враќање на рамнотежата на течности и електролити.

Во случај да се појави изразена хипотензија, тоа може да се третира на тој начин што пациентот ќе се стави во лежечка положба со подигнати нозе. Ако е неопходно, може да се даде интравенска инфузија од изотонична сол или пак да се употреби некој друг метод на волемична експанзија.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, може да се отстрани по пат на дијализа (погледнете во точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим и диуретици, АТС код: C09BA04.

Ко-Пренеса претставува комбинација од периндоприл терт-бутиламин, инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим и индапамид, хлоросулфамоилен диуретик. Неговите фармаколошки својства се должат на поединечните својства на секоја од активните супстанции и на синергистичкото дејство на двете активни супстанции во комбинација.

Фармаколошки механизам на дејство поврзан со комбинацијата на периндоприл и индапамид

Оваа комбинација предизвикува адитивна синергија на антихипертензивните ефекти на двете активни супстанции.

Фармаколошки механизам на дејство поврзан со периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ инхибитор), ензим кој го претвора ангиотензин I во ангиотензин II, кој е вазоконстриктор. Исто така, овој ензим ја стимулира секрецијата на алдостерон преку адреналниот кортекс и деградацијата на брадикинин, вазодилататорна супстанција, во неактивни хептапептиди.

Ова доведува до:

- редуција на секрецијата на алдостерон,
- зголемување на плазма ренинската активност, бидејќи алдостеронот нема веќе негативна повратна спrega,
- редуција на вкупниот периферен отпор со преференцијално дејство на васкуларното лежиште во мускулот и бубрегот, без ретенција на сол и вода или рефлексна тахикардија за време на хронична терапија.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Антихипертензивното дејство на периндоприл се јавува и кај пациенти со ниски или нормални концентрации на ренин.

Периндоприл дејствува преку неговиот активен метаболит периндоприлат. Останатите метаболити се неактивни.

Периндоприл ја редуцира работата на срцето:

- преку вазодилататорен ефект на вените, најверојатно предизвикан од промени во метаболизмот на простагландини: редуција на pre-load,
- преку редуција на вкупниот периферен отпор: редуција на afterload.

Студиите на пациенти со кардијална инсуфициенција покажаа:

- редуција на лево и десно вентрикуларните притисоци на полнење,
- редуција на вкупниот периферен васкуларен отпор,
- зголемување на _минутниот волумен и подобрување на кардијалниот индекс,
- зголемување на регионалниот крвен проток во мускулот.

Резултатите од тестовите за вежбање исто така покажаа подобрување.

Фармаколошки механизам на дејство поврзан со индапамид

Индапамид претставува сулфонамиден дериват со индолен прстен, фармаколошки поврзан со тиазидната група на диуретици. Индапамид ја инхибира реалсорпцијата на натриум во кортикалниот дилуциски сегмент. Ја зголемува уринарната екскреција на натриум и хлориди, а во помал степен и екскрецијата на калиум и магнезиум, на тој начин зголемувајќи го излезот на урина и постигнувајќи антихипертензивно дејство.

Карактеристики на антихипертензивното дејство на комбинацијата од периндоприл и индапамид

Кај пациентите со хипертензија, независно од возраста, овој лек има дозно зависен антихипертензивен ефект врз дијастолниот и систолниот крвен притисок при лежење или стојење. Неговото антихипертензивно дејство трае 24 часа. Намалување на крвниот притисок се постигнува за помалку од еден месец без тахифилаксија. Прекинувањето на терапијата нема rebound ефект. За време на клиничките испитувања, истовремената администрација на периндоприл и индапамид предизвика антихипертензивни ефекти со синергистичка природа кои се резултат на секоја од активните супстанции.

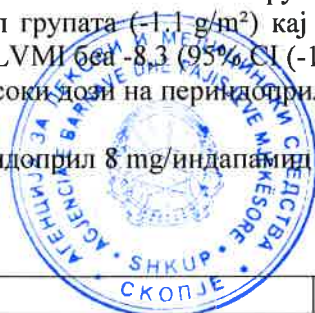
Не е проучено дејството на ниска доза на комбинацијата Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg врз кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет.

PICXEL, мултицентричната, рандомизирана, двојно слепа активно контролирана студија, го испитуваше на ехокардиограф ефектот на периндоприл/индапамид комбинацијата врз LVH наспроти монотерапија со еналаприл.

Во PICXEL, хипертензивните пациенти со LVH (дефинирана како лево вентрикуларен маса индекс (LVMI) > 120 g/m² кај мажи и > 100 g/m² кај жени) беа рандомизирани или на периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg или на еналаприл 10 mg еднаш дневно во траење од една година. Дозата беше прилагодувана во насока на контрола на крвниот притисок до доза на периндоприл 8 mg и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg еднаш дневно. Само 34% од субјектите го продолжија третманот со периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg (наспроти 20% со еналаприл 10 mg).

На крајот на терапијата, LVMI беше значајно повеќе намален во групата со периндоприл/индапамид (-10,1 g/m²) во споредба со еналаприл групата (-1,1 g/m²) кај сите рандомизирани пациенти. Разликите помеѓу група во промена на LVMI беа -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0.0001). Подобар ефект врз LVMI беше постигнат со повисоки дози на периндоприл/индапамид отколку оние кои се назначени за овој производ.

Подобар ефект врз LVMI беше постигнат со периндоприл 8 mg/индапамид 2.5 mg.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Што се однесува до крвниот притисок, просечните разлики помеѓу групите во рандомизираната популација беа $-5,8$ mmHg (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0.0001$) за систолен крвен притисок и $-2,3$ mmHg (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0.0004$) за дијастолен крвен притисок, соодветно, во полза на периндопил/индапамид групата.

Карактеристики на антихипертензивното дејство на периндоприл

Периндоприл е активен при сите степени на хипертензија: блага, умерена или тешка. Редукција на дијастолниот и систолниот крвен притисок се забележува во лежечка и седечка позиција. Антихипертензивната активност по земање на еднократна доза е максимална по 4 до 6 часа од администрацијата и се одржува во период од 24 часа. Постои висок степен на резидуално блокирање на ангиотензин конвертирачкиот ензим за 24 часа, околу 80%. Кај пациентите кои одговараат на терапијата, нормализирање на крвниот притисок се постигнува по еден месец и се одржува без тахифилаксија. Прекилот на терапијата нема rebound ефект, односно не предизвикува влошување на хипертензијата.

Периндоприл има вазодилататорни својства, ја враќа еластичноста на главните артериски стебла, ги корегира хистоморфометриските промени кај отпорните артерии и предизвикува намалување на лево вентрикуларната хипертрофија.

Ако е неопходно, додавањето на тиазиден диуретик предизвикува адитивен синергизам. Комбинацијата од инхибитор на ангиотензин конвертирачки ензим со тиазиден диуретик го намалува ризикот за хипокалемија асоциран со монотерапија со диуретикот.

Две големи рандомизирани, контролирани проби, (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитаа употребата на комбинацијата на АКЕ инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET е студија која е извршена на пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или тип 2 дијабетес мелитус, пропратен со доказ за оштетување на целен орган. VA NEPHRON D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетска нефропатија. Овие студии не покажаа значително корисно дејство на ренален и/или кардиоваскуларен исход и морталитет, додека пак забележан беше зголемен ризик за хиперкалемија, акутно ренално оштетување и/или хипотензија во споредба со монотерапија. Со оглед на нивните слични фармакодинамиски својства, овие резултати се исто така релевантни за други АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите. Затоа АКЕ инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите, не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана за да ја испита користа од додавање на алискирен во стандардната терапија на АКЕ инхибитор или на блокатор на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус, и хронична бубрежна болест, кардиоваскуларна болест, или и двете. Студијата беше пред време прекината како резултат од зголемен ризик за несакани дејства. Кардиоваскуларна смрт и удар беа бројно почести во групата со алискирен, отколку во плацебо групата, и несаканите дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија, и ренална дисфункција) беа почесто пријавени во групата со алискирен отколку во плацебо групата.

Карактеристики на антихипертензивното дејство на индапамид

Индапамид како монотерапија има антихипертензивен ефект кој трае 24 часа. Овој ефект се појавува при дози при кои диуретичните својства се минимални.

Неговото антихипертензивно дејство е пропорционално со подобрување на артерискиот комплајанс и намалувањето на вкупниот и артеријалниот периферен васкуларен отпор. Индапамид ја намалува лево вентрикуларната хипертрофија.



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Кога ќе се надмине дозата на тиазидните диуретици и диуретиците слични на тиазиди, антихипертензивниот ефект достигнува плато, а несаканите дејства продолжуваат да се зголемуваат. Ако терапијата не е ефикасна, дозата не треба да се зголемува.

Беше утврдено дека на краток, среден и долг рок кај хипертензивните пациенти, индапамидот:

- нема ефект врз метаболизмот на липидите: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол,
- нема ефект врз метаболизмот на јаглехидрати, дури ни кај дијабетични пациенти со хипертензија.

Педијатриска популација

Не се достапни податоци за употребата на Ко-Пренеса кај деца.

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетски својства поврзани со комбинацијата од периндоприл и индапамид

Истовремената администрација на периндоприл и индапамид не ги менува нивните фармакокинетски својства.

Фармакокинетски својства на периндоприл

Абсорпција и биорасположивост

По перорална администрација, периндоприл брзо се апсорбира и постигнува максимална концентрација за 1 час. Плазма полу-животот на периндоприл е 1 час.

Бидејќи храната ја намалува конверзијата во периндоприлат, како и биорасположливоста, периндоприл терт-бутиламин се препорачува да се администрира перорално како еднократна дневна доза, наутро пред оброк.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува околу 0,2 l/kg за неврзаниот периндоприлат. Врзувањето на периндоприлат за плазма протеините е 20%, пред се за ангиотензин конвертирачкиот ензим, но зависи од концентрацијата.

Биотрансформација

Периндоприлот е пролек.

27% од администрираната доза на периндоприл доаѓа во крвотокот во облик на активен метаболит периндоприлат. Дополнително на активниот периндоприлат, периндоприл има пет неактивни метаболити. Максимална концентрација во плазмата на периндоприлат се постигнува за 3 до 4 часа.

Елиминација

Периндоприлат се елиминира во урината и крајниот полу-живот на неврзаната фракција изнесува околу 17 часа, што води до постигнување на рамнотежна концентрација за 4 дена.

Линеарност/не-линеарност

Докажана е линеарна зависност помеѓу дозата на периндоприл и експозицијата во плазмата.

Посебна популација



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Постари

Елиминацијата на периндоприлат е намалена кај постарите и кај пациентите со срцева слабост или бубрежна слабост.

Ренално нарушување

Прилагодување на дозата при ренална инсуфициенција е пожелно во зависност од степенот на нарушување (креатинин клиренс).

Во случај на дијализа

Дијализа клиренсот на периндоприлат е еквивалентна на 70 ml/min

Цироза

Кинетиките на периндоприл се променети кај пациенти со цироза: хепаталниот клиренс на молекулата родител е намален за половина. Сепак, количината на формираниот периндоприлат не е намалена, па затоа не е потребно прилагодување на дозите (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Фармакокинетски својства на индапамид

Абсорпција

Индапамидот брзо и комплетно се апсорбира од дигестивниот тракт.

Максималното ниво во плазмата кај луѓето се постигнува за околу еден час по оралната администрација.

Дистрибуција

Врзување за протеините во плазмата е 79%.

Биотрансформација и елиминација

Полу-животот на елиминација е помеѓу 14 и 24 часа (во просек 18 часа). Повторената администрација не предизвикува акумулација. Елиминацијата се одвива главно преку урината (70% од дозата) и фецесот (22%), во форма на неактивни метаболити.

Посебни популации

Ренално нарушување

Фармакокинетските својства не се менуваат кај пациентите со ренална инсуфициенција.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Комбинацијата од периндоприл и индапамид е благо потоксична од секоја од активните супстанции поединечно. Кај стаорци беше забележано реверзибилно оштетување на бубрезите. Комбинацијата предизвика гастроинтестинална токсичност кај кучиња и беше забележано зголемување на токсичните ефекти кај мајката кај стаорците (во споредба со периндоприл). Сепак, овие несакани дејства беа забележани при дози кои одговараат на многу изразена безбедносна граница во споредба со употребуваните терапевтски дози. Предклиничките студии кои се изведени поединечно со периндоприл и индапамид, не покажаа генотоксичен, карциноген и тератоген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси



1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

микрoкpистaлнa цeлyлoзa
лaктoзa мoнoхидpaт
нaтpиум хидpoгeн кaрбoнaт
кoлoиднa бeзвoднa cиликa
мaгнeзиум cтeaрaт

6.2 Инкомпатибилности

He e пpимeнливo.

6.3 Рок на употреба

3 гoдини.

6.4 Начин на чување

Дa ce чyвaaт нa тeмпepaтyрa дo 30°C.

Дa ce чyвaaт вo oригинaлнoтo пaкyвaњe зa дa ce зaштитaт oд влaгa.

6.5 Пакување

Кo-Пpенeсa тaблeти oд 2 mg/0,625 mg

Блиcтep пaкyвaњe (PVC/PE/PVDC-foil, Al- фoлиja, Al-фoлиja): 30 тaблeти (3 блиcтepи co 10 тaблeти), вo кyтиja.

Кo-Пpенeсa тaблeти oд 4 mg/1,25 mg

Блиcтep пaкyвaњe (PVC/PE/PVDC- фoлиja, Al-фoлиja): 30 тaблeти (1 блиcтep co 30 тaблeти), вo кyтиja.

Кo-Пpенeсa тaблeти oд 8 mg/2,5 mg

Блиcтep пaкyвaњe (PVC/PE/PVDC-фoлиja, Al-фoлиja): 30 тaблeти (3 блиcтepи co 10 тaблeти), вo кyтиja.

6.6 Упатство за употреба

Бeз пoсeбни бapaњa.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Кo-Пpенeсa 2 mg/0,625 mg тaблeти: 11-3903/8

Кo-Пpенeсa 4 mg/1,25 mg тaблeти: 11-3904/2

Кo-Пpенeсa 8 mg/2,5 mg тaблeти: 11-3905/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11.07.2011/20.02.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2022 година

