

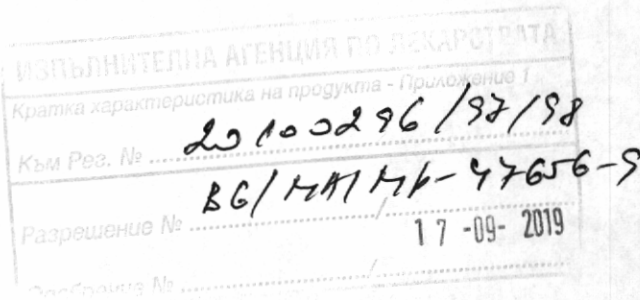
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки
Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки
Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Co-Prelessa 2 mg/0.625 mg tablets
Co-Prelessa 4 mg/1.25 mg tablets
Co-Prelessa 8 mg/2.5 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), еквивалентен на 1,67 mg периндоприл и 0,625 mg индапамид (*indapamide*).

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), еквивалентен на 3,34 mg периндоприл и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), еквивалентен на 6,68 mg периндоприл и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза

	2 mg/0,625 mg таблетки	4 mg/1,25 mg таблетки	8 mg/2,5 mg таблетки
лактоза	29,650 mg	59,301 mg	118,602 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове, гравирани с къса черта от едната страна.

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна със скосени ръбове. Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки



Есенциална хипертония.

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Лечение на есенциална хипертония. Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки е показан при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано само с периндоприл.

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Таблетките Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg са показани за заместителна терапия при лечение на есенциална хипертония, при пациенти, които вече се лекуват с периндоприл и индапамид, приемани едновременно в същата доза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Обичайната доза е една таблетка Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg дневно като еднократна доза, за предпочитане да се приема сутрин, преди хранене. Ако кръвното налягане не се контролира след един месец от лечението, дозата може да се удвои.

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Една таблетка Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене. По възможност се препоръчва титриране на дозата на отделните компоненти. Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки трябва да бъдат използвани, когато кръвното налягане не се контролира достатъчно с Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg (при наличност). Когато от клинична гледна точка е подходящо, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия към Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Обичайната доза е една таблетка Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене.

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Лечението трябва да започне с една таблетка Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg дневно.

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Лечението трябва да започне след като се вземат предвид отговорът на кръвното налягане и състоянието на бъбречната функция.

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

При пациентите в старческа възраст, плазменият креатинин трябва да се коригира по отношение на възрастта, телото и пола. Пациентите в старческа възраст могат да се лекуват, ако бъбречната функция е нормална и в зависимост от повлияването на кръвното налягане.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) максималната доза трябва да бъде една таблетка Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg дневно.

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва започване на лечението със свободната комбинация в подходящата дозировка

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки



При пациенти с тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min), лечението е противопоказано.

При пациенти с креатининов клирънс, по-голям или равен на 60 ml/min, не се изисква промяна в дозировката.

Обичайното клинично наблюдение трябва да включва често контролиране на стойностите на креатинин и калий.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2)

При тежка чернодробна недостатъчност лечението е противопоказано. При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност не е необходима промяна на дозата.

Педиатрична популация

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Таблетките Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg не трябва да се прилагат при деца и юноши, тъй като ефикасността и безопасността на периндоприл/индапамид при самостоятелно или комбинирано приложение не са проучени.

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Таблетките Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg не трябва да се прилагат при деца и юноши, тъй като ефикасността и безопасността на периндоприл/индапамид при самостоятелно или комбинирано приложение не са проучени.

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Таблетките Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg не трябва да се прилагат при деца и юноши, тъй като ефикасността и безопасността на периндоприл/индапамид при самостоятелно или комбинирано приложение не са проучени.

Начин на приложение:

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл:

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг ACE инхибитор.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с предишно лечение с ACE инхибитори.
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6),
- Едновременната употреба на Ко-Пренеса с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Ко-Пренеса не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

Свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към индапамид или друг сулфонамид.
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Чернодробна енцефалопатия.
- Тежко увреждане на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.
- Основно правило, е това лекарство да не се комбинира с неантиаритмични средства, предизвикващи torsades de pointes (вж. точка 4.5).
- Кърмене (вж. точка 4.6).

Свързани с Ко-Пренеса:

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.



Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

- Тежко и умерено увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 60 ml/min).

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, Ко-Пренеса не трябва да се прилага при:

- Пациенти на хемодиализа.
- Пациенти с нелекувана сърдечна декомпенсация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид:

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки само

Доказано е, че при по-ниската доза на Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg няма значително намаляване на нежеланите лекарствени реакции, в сравнение с най-ниската одобрена доза на отделните монокомпоненти, с изключение на хипокалиемия (вж. точка 4.8). Повишена честота на идиосинкратични реакции, не могат да бъдат изключени, при едновременно излагане на пациента на две антихипертензивни лекарства, нови за него. За да се намали този риск пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван.

Литий

Комбинирането на литий и комбинация от периндоприл и индапамид обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл:

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Неутропения/агранулоцитоза

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция, без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително внимание от пациенти с колагенови съдови заболявания, на имunosупресивно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено в случаи, когато съществува предварително установена увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако на такива пациенти се назначи периндоприл, се препоръчва редовно проследяване на левкограмата и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция (например възпаление на гърло, температура).

Свърхчувствителност/ангиоедем

Има съобщения за редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин.



конвертиращия ензим, включително с периндоприл. Това може да се появи по всяко време на лечението. В такива случаи периндоприл се прекратява незабавно и се предприема подходящо проследяване, което продължава до пълното отзвучаване на симптомите преди пациента. В случаите, когато отокът се ограничи по лицето и устните, състоянието по принцип се овладява без лечение, макар че за облекчаване на симптомите е полезно прилагането на антихистаминови лекарства.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса може да има фатален изход. В случаите, при които има ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, което може да причини обструкция на въздушните пътища, незабавно трябва да се започне спешно лечение, което може да включва подкожно приложение на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или да се предприемат други подходящи мерки, за да се осигури проходимост на дихателните пътища.

При чернокожи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, се съобщава за по-голям риск от ангиоедем в сравнение с не-чернокожи.

Пациенти с анамнеза на ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ-инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ-инхибитора (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за чревен ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са имали коремна болка (с или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшестваш ангионевротичен оток на лицето, а С-1 естеразата е била в нормални стойности. Ангионевротичният оток е бил диагностициран чрез процедури, включително абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминавала след спиране на АСЕ инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на приемащи АСЕ инхибитори пациенти, с болка в корема.

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Има единични съобщения за пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактични реакции по време на лечение за десенсибилизация с отрова на ципокрили насекоми (пчели, оси). АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при алергични пациенти, лекувани с десенсибилизация, и да се избягват при индивиди в процеса на имунотерапията с отрова. Такива реакции обаче могат да бъдат предотвратени чрез временно спиране на АСЕ инхибитора поне 24 часа преди началото на десенсибилизацията при пациенти, нуждаещи се както от АСЕ инхибитори, така и от десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност

В редки случаи при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на лечението с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.



Пациенти на хемодиализа

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока (high flux) (например AN 69®) и едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактоидни реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивно лекарство от различен клас.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност

АСЕ инхибитори не трябва да се започват по време на бременност. Освен когато продължаването на лечението с АСЕ инхибитор се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение (вж. точка 4.3 и 4.6).

Свързани с индапамид

При увредена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят чернодробна енцефалопатия. В такъв случай приемането на диуретика веднага трябва да се преустанови.

Фоточувствителност

Случаи а реакции на фоточувствителност са съобщени при тиазиди и тиазидни производни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появят реакции на фоточувствителност, се препоръчва прекратяване на лечението. Ако повторното приемане на диуретика се счете за необходимо, се препоръчва изложените на светлина части да бъдат защитени от слънце или изкуствени UVA.

Специални предпазни мерки при употреба

Общи за периндоприл и индапамид:

Бъбречна недостатъчност

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението е противопоказано.

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

При случаи на тежка и умерено тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min) лечението е противопоказано.

При пациенти с хипертония и без предшестваща проява на бъбречни увреждания, и при които кръвните изследвания показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекрати и по възможност да се продължи с по-ниска доза или само с една от съставките. При такива пациенти медицинското наблюдение трябва да включва често контролиране на стойностите на креатинина и калия - две седмици след началото на лечението, а след това по време на терапевтично стабилния период - през два месеца. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при латентна бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречните артерии. Лекарството обичайно не се препоръчва в случай на двустранна стеноза на бъбречните артерии или единствен функциониращ бъбрек.

Хипотония и загуба на вода и електролити

При наличие на загуба на натрий съществува риск от внезапна хипотония (особено при индивиди със стеноза на бъбречните артерии). Поради това е необходимо системно



наблюдение за клинични признаци на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят вследствие на интеркурентна диария или повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се контролират електролитите в серума. Значителната хипотония може да наложи включване на венозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчен кръвен обем и кръвно налягане лечението може да започне отново с по-ниска доза или само с една от съставките.

Серумен калий

Комбинацията на периндоприл и индапамид не може да предотврати настъпването на хипокалиемия, особено при диабетици или пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, съдържащи диуретик, редовно трябва да се контролира серумното ниво на калия.

Таблетките Ко- Пренеса съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Свързани с периндоприл:

Кашлица

При използване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. В случай че се предпочита предписването на инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, то продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преоценява.

Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на периндоприл при самостоятелното му или комбинирано прилагане при деца и юноши не са проучени.

Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случаите на сърдечна недостатъчност, загуба на вода и електролити и т.н)

Значително стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон се наблюдава особено по време на голяма загуба на вода и електролити (стриктна безсолна диета или продължително диуретично лечение), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случаи на стеноза на бъбречните артерии, застойна сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит.

Следователно блокирането на тази система с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарството и през първите две седмици на лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на серумния креатинин, което говори за функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това настъпва остро, но рядко и по различно време в хода на лечението.

При такива случаи лечението трябва да започва с по-ниски дози, които постепенно да се увеличават.

Пациенти в старческа възраст

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и серумния калий. Началната доза трябва впоследствие да се адаптира според промяната на кръвното налягане, особено в случаите на загуба на вода и електролити, с цел да се избегне появата на хипотония.

Пациенти с установена атеросклероза



Риск от хипотония съществува при всички пациенти, но особено внимание трябва да се отделя на пациенти с исхемична болест на сърцето или циркулаторна недостатъчност на мозъка. При такива случаи лечението следва да започне с ниска доза.

Реноваскуларна хипертония

Лечението на реноваскуларната хипертония се състои в реваскуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да бъдат полезни при пациенти с реноваскуларна хипертония, които очакват хирургична корекция, а също и тогава, когато такава намеса не е възможна.

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

Ако Ко-Пренеса се предпише на пациенти с установена или подозирана стеноза на бъбречните артерии, лечението трябва да се започва в болнични условия с ниска доза, а бъбречната функция и серумният креатинин трябва да бъдат проследявани, тъй като някои пациенти развиват функционална бъбречна недостатъчност, която претърпява обратно развитие след спиране на лечението.

Таблетки Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg

Лечението с таблетките Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg не е подходящо за пациенти с установена или подозирана стеноза на бъбречните артерии, тъй като лечението трябва да започне в болнични условия с дози, по-ниски от тези на Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg

Други рискови популации

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) или при пациенти с инсулинозависим захарен диабет (спонтанни тенденции към повишени стойности на серумния калий), лечението трябва да започва под лекарско наблюдение и с ниска начална доза, затова Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg не е подходящ за начално лечение. Лечението с бета-блокери при хипертоници с коронарна недостатъчност не трябва да се спира: АСЕ инхибиторът би трябвало да се прибави към бета-блокера.

Диабетици

През първия месец от лечението с АСЕ-инхибитори на диабетици, които приемат перорални антидиабетни препарати или инсулин, трябва да се извършва редовен контрол на гликемията.

Етнически различия

Подобно на останалите АСЕ-инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация от хипертоници.

Хирургична интервенция/анестезия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да предизвикат хипотония при анестезия, особено когато използваният анестетик е с потенциално хипотензивно действие. По тази причина се препоръчва приемането на АСЕ инхибитори с продължително действие, какъвто е и периндоприл, по възможност да се прекъсне един ден преди хирургичната намеса.

Аортна стеноза или стеноза на митралната клапа /хипертрофична кардиомиопатия

При пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера АСЕ инхибиторите трябва да се употребяват с повишено внимание.

Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, АСЕ инхибиторът трябва да бъде спрян и да се проведе подходящо медицинско наблюдение (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия



АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Този ефект обикновено не е от значение при пациенти с нормална бъбречна функция. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват такива с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), неконтролиран захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация и метаболитна ацидоза или такива, употребяващи едновременно калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, както и болни, лекувани с други лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или заместители на солта, съдържащи калий, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий-съхраняващите диуретици, ангиотензин-рецепторните блокери и гореспоменатите лекарствени средства трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Свързани с индапамид:

Водно-електролитен баланс:

Серумен натрий

Трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това подлежи на редовен контрол. Всяка диуретична терапия може да предизвика понижаване на серумния натрий, което може да има сериозни последици. Понижаването на натрия може в началото да протече безсимптомно и затова е необходимо редовно да се изследва. Контролът трябва да бъде по-чест при напреднала възраст и при такива с цироза (вж. точка 4.8 и 4.9).

Серумен калий

Голям риск при лечение с тиазидни диуретици и техните аналози е загубата на калий и хипокалиемията. Рискът от поява на понижени стойности на серумния калий (<3.4 mmol/l) трябва да се предотвратява при високорискови групи пациенти, като тези в напреднала възраст и/или с недохранване, независимо дали получават повече от едно лекарствено средство, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност. При такива случаи хипокалиемията повишава миокардната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения. Рискови са и пациенти с удължен QT интервал, независимо дали е от конгенитален или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, са предразполагащи фактори за настъпване на тежки ритъмни нарушения, особено на torsades de pointes, които могат да бъдат фатални.

При всички посочени случаи е необходимо по-често проследяване на стойностите на серумния калий.

Първото изследване на серумния калий следва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.

Ако се установят ниски стойности на калия, те трябва да бъдат коригирани.

Серумен калций

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат умерено и преходно повишаване на серумния калций. Значително повишеният серумен калций може да бъде израз на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. При такива случаи лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна захар

Контролът на кръвната захар е важен при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина



При пациенти с хиперурикемия може да се повиши рискът от подагрозни пристъпи.

Бъбречна функция и диуретици:

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само при нормална или леко нарушена бъбречна функция (серумен креатинин по-нисък от около 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l за възрастни). При пациенти в старческа възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат коригирани според възрастта, телесното тегло и половата принадлежност на пациента по формулата на Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{серумен креатинин}$$

където: възрастта е изразена в години
телесното тегло - в kg
серумният креатинин - в µmol/l

Тази формула е подходяща за мъже в старческа възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на получения резултат x 0,85.

Хиповолемията, появила се в резултат на загубата на вода и натрий, причинена от диуретика в началото на лечението, води до понижаване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на уреята и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последици при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти

Спортистите трябва да знаят, че този продукт съдържа активно вещество, което може да доведе до положителна допинг-проба.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Общи за периндоприл и индапамид:

Комбинации, които не се препоръчват

Литий: по време на едновременно приложение на литиеви препарати и АСЕ инхибитори се наблюдава обратимо повишение на литиевите концентрации и токсични реакции. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да повиши литиевите концентрации и да увеличи риска от литиева интоксикация с приема на АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литиеви препарати не се препоръчва, но ако комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно контролиране на серумния литий (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи специално внимание:

- Баклофен: Засилване на антихипертензивния ефект. Контролиране на кръвното налягане и бъбречната функция, и при нужда, корекция на дозата на антихипертензивното лекарство.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози): когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с лоша предшестваща бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предпази



контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това - периодично.

Комбинации, които изискват внимание:

- Антидепресанти от имипраминовата група (трициклични), невролептици: Засилване на антихипертензивния ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).
- Кортикостероиди, тетракозактид: Отслабване на антихипертензивния ефект (задържане на соли и вода, дължаща се на кортикостероидите).
- Други антихипертензивни лекарства: употребата на други антихипертензивни лекарствени продукти с периндоприл/индапамид би могла да доведе до допълнителен антихипертензивен ефект.

Свързани с периндоприл:

- Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин –ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Комбинации, които са противопоказани:

- Сакубитрил/валсартан: Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Комбинации, които не се препоръчват

- Рацекадотрил: известно е, че АСЕ инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да е по-голям при съпътстваща употреба с рацекадотрил (лекарство, използвано при остра диария).
- mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус): пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).
- Калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинация), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта. АСЕ инхибиторите намаляват индуцираната от диуретици загуба на калий. Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с периндоприл, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на готварската сол могат да доведат до значително (потенциално летално) нарастване на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато периндоприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства. Ако едновременната употреба е показана поради документирана хипокалиемия, те трябва да се употребяват с повишено внимание и при чест контрол на серумния калий и чрез ЕКГ.
- Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол): Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримексазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи специално внимание

- Противодиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамиди): Съобщения за каптоприл и еналаприл.



- Употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим може да засили хипогликемичния ефект при диабетици, получаващи лечение с инсулин или с хипогликемични сулфонамиди. Настъпването на епизоди на хипогликемия е много рядко (подобряване на глюкозния толеранс и в резултат на това намаляване на инсулиновите нужди).

Комбинации, които изискват внимание

- Алопуринол, цитостатични или имunosупресивни препарати, кортикостероиди (системна употреба) или прокаинамид. Едновременното приложение с АСЕ инхибитори може да доведе до засилен риск от левкопения.
- Анестетици: АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици.
- Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): Предшестващото лечение с диуретици във високи дози може да доведе до дехидратация и до риск от хипотония, когато се започне лечение с периндоприл.
- Златни препарати: има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) едновременно с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.
- Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин): Повишен риск от ангиоедем, поради намалена активност на дипептидилпептидаза IV (DPP-IV) от глиптина, при пациенти, едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор.
- Циклоспорин; При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.
- Хепарин: При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Свързани с индапамид:

Комбинации, изискващи специално внимание

- Лекарствени средства, предизвикващи torsades de pointes : Поради риска от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes, като напр. клас IA антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); някои невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други нарколептици (примозид); други субстанции, като напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, i.v. еритромицин, халофантрин, мизоластин, миксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, i.v. винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Превенция на хипокалиемията и при нужда контрол на QT интервала.
- Калий-понижаващи средства: амфотерицин В (i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, лаксативни средства със стимулиращо действие: повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Контрол и при нужда корекция на калиемията; специално внимание се изисква в случаите на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват лаксативни средства без стимулиращо действие.
- Сърдечни гликозиди: Хипокалиемията благоприятства токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Трябва да се контролира калия и ЕКГ и при нужда да се направи преоценка на лечението.

Комбинации, които изискват внимание

- Метформин: млечна ацидоза, дължаща се на метформин, причинена от евентуална функционална бъбречна недостатъчност във връзка с употреба на диуретици и особено бримкови диуретици. Да не се употребява метформин, ако плазменият креатинин превишава 15 mg/l (135 micromol/l) при мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) при жени.



- Йод-съдържащи контрастни средства: В случай на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от поява на остра бъбречна недостатъчност, особено при използването на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация още преди въвеждането на йод-съдържащия препарат.
- Калций (соли): Риск от хиперкалциемия, поради повишение на калция във връзка с понижената бъбречна екскреция на калций.
- Циклоспорин: Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в циркулиращите плазмени нива на циклоспорина, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Имайки предвид ефектите на отделните компоненти в тази комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето,

Ко-Пренеса не се препоръчва през първия триместър на бременността.

Ко-Пренеса е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Ко-Пренеса е противопоказан по време на кърмене. Затова трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето или да се преустанови Ко-Пренеса, като се вземе предвид значението на това лечение за майката.

Бременност

Свързано с периндоприл:

Използването на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. Точка 4.4). Използването на АСЕ инхибитор е противопоказано през 2-ри и 3-ти триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ инхибиторна експозиция през първото тримесечие на бременността нямат окончателен характер; слабо повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен когато продължаването на АСЕ инхибиторното лечение се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.

За АСЕ инхибиторната експозиция през второто и третото тримесечие се знае, че предизвиква фетотоксични ефекти при хора (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатални токсични ефекти (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Когато има данни за АСЕ инхибиторна експозиция от второто тримесечие на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързано с индапамид:

Продължителната тиазидна експозиция през третото тримесечие на бременността може да намали плазменния обем в майчиния организъм, както и утероплацентарния кръвообръщение, което може да предизвика фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа на плода. Освен това, има редки съобщения за хипогликемия и тромбоцитопения при новороденото след експозиция близо до термина.

Кърмене

Ко-Пренеса е противопоказана по време на кърмене.

Свързани с периндоприл:

Тъй като липсва информация за употребата на периндоприл по време на кърмене, употребата му не се препоръчва като за предпочитане са алтернативни лечения с по-добър профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или недоносени бебета.



Свързани с индапамид:

Индапамид се екскретира с майчиното мляко при човека. Индапамид има тясно сходство с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързани с намаление или даже потискане на секрецията на мляко. Биха могли да се появят свръхчувствителност към производни на сулфонамидите, хипокалиемия и ядрен иктер.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Свързани с периндоприл, индапамид и Ко-Пренеса:

Двете активни вещества, самостоятелно или в комбинацията не оказват влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбиниране с други антихипертензивни средства.

В резултат на това може да се наруши способността за шофиране или работа с машини

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въвеждането на периндоприл инхибира ренин-ангиотензин-алдостероновата ос и води до тенденция към ограничаване на калиевата загуба предизвикана от индапамид.

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Два процента от пациентите, лекувани с таблетките Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Четири процента от пациентите, лекувани с таблетките Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Шест процента от пациентите, лекувани с таблетките Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Следните нежелани реакции могат да се наблюдават по време на лечение и са подредени по следната честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

Нарушения на кръвоносната система и лимфата:

Много редки:

- Тромбоцитопения, левкопения/неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.
- Анемия (вж. точка 4.4) се съобщава при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим при специфични обстоятелства (пациенти с трансплантиран бъбрек, пациенти на хемодиализа).

Психични нарушения:

Нечести:

- Разстройства на настроението или съня.

Нарушения на нервната система:

Чести:

- Парестезии, главоболие, астения, чувство за световъртеж, замаяване.



Много редки:

- Обърканост.

С неизвестна честота:

- Синкоп.

Нарушения на очите:

Чести:

- Зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Чести:

- Шум в ушите.

Сърдечни нарушения:

Много редки:

- Аритмия включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене, ангина пекторис и миокарден инфаркт, вероятно вследствие на ексцесивна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота:

- Torsade de pointes (потенциално фатална) (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съдови нарушения:

Чести:

- Хипотония - ортостатична или неортостатична (вж. точка 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести:

- За суха кашлица се съобщава при употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тя се характеризира с упоритостта си и изчезването си при спиране на лечението. При наличието на този симптом трябва да се има предвид ятрогенен произход.
- Диспнеа.

Нечести:

- Бронхоспазъм.

Много редки:

- Еозинофилна пневмония, ринит.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести:

- Запек, сухота в устата, гадене, болки в епигастриума, анорексия, повръщане, болки в корема, променен вкус, диспепсия, диария.

Много редки:

- Панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки:

- Хепатит или цитолитичен или холестатичен (вж. Точка 4.4).

С неизвестна честота:

- В случай на чернодробна недостатъчност, съществува възможност за поява на чернодробна енцефалопатия (вж. Точки 4.3 и 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести:

- Обрив, прурит, макулопапулозни обриви

Нечести:



- Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария (вж. Точка 4.4).
- Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при предразположени към алергични и астматични реакции лица.
- Пурпура.
- Възможно влошаване на предшестващ остър дисеминиран еритематозен лупус.

Редки:

- Обостряне на псориазис.

Много редки:

- Еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза, синдром на Steven Johnson.
- Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести:

- Крампи.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести:

- Бъбречна недостатъчност.

Много редки:

- Остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести:

- Импотентност.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Чести:

- Астения.

Нечести:

- Изпотяване.

Изследвания:

С неизвестна честота:

- Удължен QT-интервал при електрокардиограма (вж. точки 4.4. и 4.5).
- Хиперурикемия и хипергликемия по време на лечението.
- Повишени нива на чернодробните ензими.
- Леко покачване на уреята и на серумния креатинин, обратими след спиране на лечението. Това покачване се наблюдава по-често при пациенти със стеноза на бъбречните артерии, артериална хипертония лекувана с диуретици, бъбречна недостатъчност.

Метаболитни и хранителни нарушения:

Редки:

- Хиперкалциемия.

С неизвестна честота:

- Хипокалиемия с особено сериозно понижаване на серумния калий при някои рискови групи (вж. точка 4.4).
- Хиперкалиемия, обикновено обратима.
- Хипонатриемия с хиповолемия, причиняващи дехидратация и ортостатична хипотония.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението между лекарствения продукт и нежеланите реакции. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София



Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-вероятната нежелана реакция в случаите на предозиране е хипотонията, понякога придружена от гадене, повръщане, крампи, виене на свят, сънливост, психическа обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Могат да настъпят нарушения на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Лечение

Началните мерки, които трябва да се вземат, включват бързо елиминиране на погълнатия продукт(и) посредством стомашна промивка и/или прилагане на активен въглен, след което възстановяване на водно-електролитния баланс до нормално състояние в специализирано лечебно заведение. При настъпване на значителна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб с ниско положение на главата. Ако е необходимо, може да се направи i.v. инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод на обемно заместване. Периндоприлат, активната форма на периндоприл, е диализируем (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ ИНХИБИТОРИ, КОМБИНИРАНИ, периндоприл и диуретици, АТС код: С09ВА04.

Ко-Пренеса е комбинация от терт-бутиламинов периндоприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, и индапамид, хлорсулфамоиллов диуретик. Фармакологичните му свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно и допълнително от тези, дължащи се на адитивния синергизъм в резултат на комбинирането на двата продукта.

Механизъм на действие

Свързан с Ко-Пренеса:

Ко-Пренеса води до адитивен синергизъм на антихипертензивните ефекти на двата компонента.

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, вазоконстрикторно вещество; ензимът допълнително стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречните жлези и стимулира разграждането на брадикинин, вазодилаторно вещество, до неактивни хептапептиди.

Това води до:

- намаляване на алдостероновата секреция,
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостерон не може да осъществява отрицателна обратна връзка,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление чрез действие предимно върху мускулното и бъбречното съдово русло, без придружаваща задръжка на соли и течности или рефлекторна тахикардия при хронично лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с нормална ренинова концентрация.

Периндоприл оказва своето действие чрез активния си метаболит периндоприлат. Другите метаболити са неактивни.



Периндоприл намалява работата на сърцето:

- чрез съдоразширяващ ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините: понижаване на преднатоварването,
- чрез намаляване на общото периферно съпротивление: понижаване на следнатоварването.

Проучвания, проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност показваха:

- понижаване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера,
- понижаване на общото периферно съдово съпротивление,
- нарастване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс,
- нарастване на регионалния мускулен кръвоток. Подобряват се и показателните на работната проба.

Физическите тестове също показват подобрени резултати.

Свързани с индапамид:

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично сродно с групата на тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Това повишава екскрецията на натрий и хлориди с урината и, в по-малка степен, екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

Фармакодинамични ефекти

Свързани с Ко-Пренеса:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, Ко-Пренеса упражнява дозо-зависим антихипертензивен ефект върху диастолното и систолното артериално налягане в легнало или изправено положение на тялото. Този антихипертензивен ефект продължава 24 часа.

Понижаването на кръвното налягане се постига за по-малко от един месец без прояви на тахифилаксия; спирането на лечението не води до ребаунд ефект. Клинични опити са показали, че едновременното приложение на периндоприл и индапамид води до антихипертензивни ефекти със синергичен характер спрямо ефекта на всеки от тези лекарствени продукти, приложени поотделно.

Само за таблетките Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg

Ефектът на ниско-дозовата комбинация Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност не са проучвани.

РISXEL е мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо активно контролирано ехокардиографско проучване оценяващо ефекта от комбинацията периндоприл/индапамид при лявокамерна хипертрофия (ЛКХ) спрямо монотерапия с еналаприл.

При RИSXEL, хипертоници с ЛКХ (дефинирана като лявокамерен мас-индекс (ЛКХИ) > 120 g/m² при мъже и >100 g/m² при жени) са били рандомизирани или с периндоприл 2mg/индапамид 0,625 mg или с еналаприл 10 mg веднъж дневно за период на лечение от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контрола на кръвното налягане, до 8 mg периндоприл и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл 2mg/индапамид 0,625 mg (срещу 20% с еналаприл 10 mg).

В края на лечението ЛКХИ е намалял значително повече в групата на лекуваните с периндоприл/индапамид (-10.1 g/m²) спрямо групата, лекувана с еналаприл (-1,1 g/m²) при цялата популация от рандомизирани пациенти. Промяната в междугруповата разлика на ЛКХИ е -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

По-добър ефект в ЛКХИ е достигнат с по-високи дози периндоприл/индапамид с тези одобрени за този лекарствен продукт.

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

По-добър ефект в ЛКХИ е достигнат с периндоприл 8 mg/индапамид 2,5 mg.



По отношение на кръвното налягане, оценените средни междугрупови разлики в рандомизираната популация са $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) съответно за систолното кръвно налягане и $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) за диастолното, в полза на групата периндоприл/индапамид.

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка. Понижаване на диастолното и систолното артериално налягане се наблюдава при легнало и изправено положение на тялото. Антихипертензивното действие след прием на единична доза достига максимума си след 4 до 6 часа и продължава над 24 часа. Наблюдава се висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим 24 часа след приема, приблизително 80%. При пациенти с терапевтичен отговор, нормализирането на кръвното налягане се постига след един месец и се задържа без поява на тахифилаксия. Спирането на лечението не води до ребаунд ефект на хипертонията. Периндоприл има съдоразширяващи свойства и възстановява еластичността на големите артерии, коригира хистоморфометричните промени в резистивните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия. Когато е необходимо, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм. Комбинирането на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелната употреба на диуретика.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представяващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Свързани с индапамид:

Монотерапията с индапамид оказва антихипертензивен ефект с 24-часова продължителност. Този ефект се проявява в дози, оказващи минимално диуретично действие.



Антихипертензивното действие е пропорционално на подобрението на артериалния комплайанс и на понижението на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление. Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

При надвишаване на дозата на тиазидните диуретици или техните аналози, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите реакции продължават да нарастват. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Допълнително, в краткосрочни, средносрочни и дългосрочни изпитвания при хипертоници се установява, че индапамид:

- не оказва влияние върху метаболизма на липидите ; триглицеридите, LDL-холестерола и HDL-холестерола,
- не оказва влияние върху метаболизма на въглехидратите, даже и при хипертоници с диабет.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Ко-Пренеса:

Едновременното прилагане на периндоприл и индапамид не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение със самостоятелното им приложение.

Свързани с периндоприл:

Абсорбция

След перорален прием, периндоприл се резорбира бързо и пикови концентрации се достигат в рамките на 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Биотрансформация

Периндоприл е лекарствен предшественик. Двадесет и седем процента от приетото количество периндоприл достигат до кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активното вещество периндоприлат, периндоприл дава още пет метаболита, всичките неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Тъй като приемането на храна понижава превръщането в периндоприлат, а оттам и бионаличността, солта на терт-бутиламиновия периндоприл трябва да се приема перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна зависимост между приетата доза периндоприл и плазмената експозиция.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързането с плазмените протеини на периндоприлат е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, в резултат на което равновесни концентрации се достигат в рамките на 4 дни.

Елиминирането на периндоприлат се понижава при пациенти в старческа възраст и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. При бъбречна недостатъчност е желателна корекция на дозата, в зависимост от степента на нарушението (креатининовия клирънс).

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Чернодробно увреждане

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цирроза: чернодробният клирънс на майчината молекула е намален наполовина. Въпреки това, количеството на образуван



периндоприлат не намалява и следователно не се налага съобразяване на дозировката (вж. точки 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Абсорбция

Индапамид се абсорбира бързо и напълно в храносмилателния тракт. Пиковата плазмена концентрация се достига при хора приблизително един час след перорален прием на продукта. Свързването с плазмените протеини е 79 %.

Елиминиране

Времето на полуживот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократният прием не води до кумулация. Елиминацията е главно с урината (70% от приетата доза) и изпражненията (22%) под формата на неактивни метаболити.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ко-Пренеса показва малко по-висока токсичност от тази на компонентите си. При плъхове не се наблюдава засилване на бъбречните прояви. Комбинацията, обаче, предизвиква гастроинтестинална токсичност при кучета, а токсичните ефекти върху майката са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Въпреки това, тези нежелани реакции се наблюдават при дози, много по-различни от използваните терапевтични дози, което показва ясно очертан диапазон на безопасност.

Предклиничните изпитвания, проведени поотделно с периндоприл и индапамид, не са показали генетична токсичност, карциногенност или тератогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хлорид хексахидрат
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Натриев хидроген карбонат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (OPA/Al/PVC/Al) с 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 или 100 таблетки в картонена кутия.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всеки неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg – Рег. № 20100296

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg – Рег. №20100297

Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg – Рег. №20100298

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 30.04.2010 год.

Дата на последно подновяване: 05.01.2016 год.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

