

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

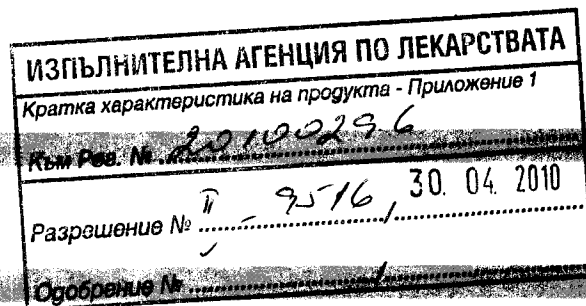
Co-Prenessa 2 mg/0.625 mg tablets

Co-Prenessa 4 mg/1.25 mg tablets

Co-Prenessa 8 mg/2.5 mg tablets

Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки

Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

**Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg таблетки**

Една таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 0,625 mg индапамид (*indapamide*).

**Ко-Пренеса 4 mg/1,25 mg таблетки**

Една таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

**Ко-Пренеса 8 mg/2,5 mg таблетки**

Една таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощни вещества:

	2 mg/0,625 mg таблетки	4 mg/1,25 mg таблетки	8 mg/2,5 mg таблетки
лактоза	29,369 mg	58,738 mg	117,476 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

**2 mg/0,625 mg**

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

**4 mg/1,25 mg**

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.

**8 mg/2,5 mg**

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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

Есенциална хипертония.

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

Таблетите 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

Перорално приложение.

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 tablets

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)*

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

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

При пациентите в старческа възраст, плазменият креатинин трябва да се коригира по отношение на възрастта, теглото и пола. Пациентите в старческа възраст могат да се лекуват, ако бъбречната функция е нормална реакция 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

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.

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

започване на лечението със свободната комбинация в подходящата дозировка.



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 креатинина и калия.

*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.

*При деца и юноши*

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

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



#### 4.3 Противопоказания

*Свързани с периндоприл:*

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг АСЕ инхибитор.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке), във връзка с предишно лечение с АСЕ инхибитори.
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)

*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.
- 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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и идапамид:

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 дози 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 идапамид обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл:

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 възпалено 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 предшествващ 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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

АСЕ инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на приемащи АСЕ инхибитори пациенти, с болка в корема

*Анафилактикоидни реакции по време на десенсибилизация*

Има единични съобщения за пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактикоидни 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.

*Анафилактикоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL):*

В редки случаи при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактикоидни 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 анафилактикоидни 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 преминават 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. 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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

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.

*Помощни вещества:*

Ко-Пренеса не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени заболявания галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит на глюкозо-галактозна малабсорбция.

*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.

*Деца и юноши:*

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.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

#### *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 внезапна 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 ревакуларизация. 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 инсулино-зависим 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: ACE инхибиторът би трябвало да се прибави към бета-блокера.

#### *Диабетици*

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

#### *Етнически различия*

Подобно на останалите ACE-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 ACE 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 ACE инхибиторите трябва да се употребяват с повишено внимание.

#### *Чернодробна недостатъчност:*

Рядко, ACE 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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

изяснен. При пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, АСЕ инхибиторът трябва да бъде спряен и да се проведе подходящо медицинско наблюдение (вж. точка 4.8).

*Хиперкалиемия:*

Повишаване на серумния калий се наблюдават при някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. Рискните фактори за развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, старческа възраст (> 70 години), захарен диабет, утежняващи събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарства, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (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 недोхранване, 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 за 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:*



1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

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 последиствия 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 предвиди контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това - периодически.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

*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:

*Комбинации, които не се препоръчват:*

- Калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинация), калий (соли): ACE инхибиторите намаляват индуцираната от диуретици загуба на калий.
- 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. 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.

*Комбинации изискващи специално внимание:*

- Противодиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамиди): Съобщения с 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 ACE инхибитори може да доведе до засилен риск от левкопения.
- Анестетици: ACE 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 аурутиомалат) едновременно с ACE инхибитор, включително периндоприл.

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, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други нарколептици (примозид); други субстанции, като напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, i.v. еритромицин, халопантрин, мизоластин, миксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, i.v. винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Превенция на хипокалиемията и при нужда контрол на QT интервала.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

- 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 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 противопоказана 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 лозартан 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).

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

Свързано с индапамид:

Продължителната тиазидна експозиция през третото тримесечие на бремеността може да намали плазмения 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.

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

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

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.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

- 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, замайване

Много редки:

- Обърканост

*Нарушения на очите:*

Чести:

- зрителни нарушения

*Нарушения на ухото и лабиринта:*

Чести:

- шум в ушите

*Съдови нарушения:*

Чести:

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

*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).

*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).

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

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

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 въпроизводителната система и гърдата:*

Нечести:

- импотентност

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Чести:*

- астения

Нечести:

- изпотяване

*Изследвания:*

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

Редки:

- Повишени плазмени нива на калций.

#### 4.9 Предозиране

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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

прогресира до анурия (поради хиповолемия). Могат да настъпят нарушения на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

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: C09BA04.

Ко-Пренеса е комбинация от терт-бутиламинов периндоприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, и индапамид, хлорсулфамоилов 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.

#### *Фармакологичен 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 алдостеронът 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 ниска или 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 показаха:

- 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,

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

- нарастване на регионалния мускулен кръвоток. Подобряват се и показателните на работната проба.

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.

#### Характеристики на антихипертензивното действие

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

Ефекта на ниско-дозовата комбинация Ко-Пренеса 2 mg/0,625 mg върху сърдечно-съдовата 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 RISXEL, хипертоници с ЛКХ (дефинирана като лявокамерен мас-индекс (ЛКХИ) > 120 g/m<sup>2</sup> при мъже и >100 g/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) спрямо групата, лекувана с еналаприл (-1,1 g/m<sup>2</sup>) 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 от тези, одобрени за този лекарствен продукт.

#### 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 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) съответно за систолното кръвно налягане и -2,3 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.



1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

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.

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 подобрието 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:*

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

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.

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

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.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на майчината молекула е намален наполовина. Въпреки това, количеството на образувания периндоприлат не намалява и следователно не се налага съобразяване на дозировката (вж. точки 4.2 и 4.4).

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

*Свързани с индапамид:*

Индапамид се резорбира 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 %.

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.

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 гастро-интестинална 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

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

18 месеца.

### 6.4 Специални условия на съхранение

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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	HU

Няма специални изисквания.

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**

**Pharma-regist, Oktober 6. utca 7. IV. 404., H-1051 Budapest, Унгария**

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

