

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Co-Perineva 2 mg/0,625 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 1,67 mg perindoprilu a 0,625 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza

	2 mg/0,625 mg tableta
laktóza	29,650 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele okrúhle mierne bikonvexné tablety so skosenými hranami s vyrytou krátkou deliacou ryhou na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esenciálna hypertenzia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajná dávka je jedna tableta Co-Perinevy 2 mg/0,625 mg jedenkrát denne, prednostne užitá ráno a pred jedlom. Ak sa po jednom mesiaci liečby ukáže kontrola krvného tlaku ako nedostatočná, dávka sa môže zdvojnásobiť.

Starší ľudia (pozri časť 4.4)

Liečba sa má začať bežnou dávkou, t. j. jednou tabletou Co-Perinevy 2 mg/0,625 mg denne.

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–60 ml/min), má byť maximálna dávka jedna tableta Co-Perinevy 2 mg/0,625 mg denne.

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

Sledovanie stavu pacienta má zahŕňať časté monitorovanie sérového draslíka a hladín kreatinínu.

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

Pri závažnej poruche funkcie pečene je liečba kontraindikovaná.

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

Pediatrická populácia

Co-Perineva 2 mg/0,625 mg sa nemá používať u detí a dospelých, pretože účinnosť a tolerabilita perindoprilu/indapamidu, samotného alebo v kombinácii, nebola u detí a dospelých stanovená.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom:

- precitlivosť na perindopril alebo ktorýkoľvek iný ACE inhibítor;
- angioedém v anamnéze (Quinckeho edém) v súvislosti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4);
- dedičný alebo idiopatický angioedém;
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- súbežné užívanie Co-Perinevy 2 mg/0,625 mg s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1);
- súbežná liečba sakubitriлом/valsartanom. Liečba Co-Perinevou sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5);
- extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5);
- významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jedinej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Súvisiace s indapamidom:

- precitlivosť na indapamid alebo akýkoľvek iný sulfónamid;
- závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min);
- hepatálna encefalopatia;
- závažná porucha funkcie pečene;
- hypokaliémia.

Súvisiace s Co-Perinevou 2 mg/0,625 mg:

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

Pre nedostatok adekvátnych terapeutických skúseností sa Co-Perineva 2 mg/0,625 mg nemá používať u:

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Spoločné pre perindopril a indapamid

Pri užívaní Co-Perinevy v nízkych dávkach (2 mg/0,625 mg) nebolo v porovnaní s najnižšími schválenými dávkami jednotlivých zložiek pozorované významné zníženie výskytu nežiaducich účinkov lieku, s výnimkou hypokaliémie (pozri časť 4.8). Nedá sa vylúčiť zvýšený výskyt idiosynkratických reakcií, ak je pacient súčasne vystavený dvom rozdielnym antihypertenzívam, ktoré ešte predtým neužíval. Na minimalizovanie tohto rizika je potrebné pacienta starostlivo monitorovať.

Lítium

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

Súvisiace s perindoprilom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, s imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokainamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je prítomná porucha funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa rozvinuli vážne infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u týchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, že majú hlásiť akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčku) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Renovaskulárna hypertenzia

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

Precitlivosť/angioedém

Angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana bol zriedkavo hlásený u pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8). Môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V týchto prípadoch sa musí perindopril okamžite vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie, aby sa zaistil úplný ústup príznakov ešte pred prepustením pacienta. V tých prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci použitie antihistaminík bolo pri zmierňovaní príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Ak je prítomné postihnutie jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, musí sa ihneď začať vhodná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3–0,5 ml) a/alebo opatrenia na zaistenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov černošskej rasy užívajúcich inhibítory ACE bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

Pacienti s angioedémom v anamnéze nesúvisiacim s liečbou inhibítormi ACE môžu mať zvýšené riziko vzniku angioedému počas užívania inhibítorov ACE (pozri časť 4.3).

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesť brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre a s normálnymi hladinami C-1 estrázy. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetreniami zahŕňajúcimi CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku, pričom príznaky ustúpili po ukončení liečby inhibítormi ACE. Intestinálny angioedém má byť zaradený do diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha užívajúcich ACE inhibítory.

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

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

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Boli zaznamenané ojedinelé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie pri užívaní ACE inhibítorov počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlavcov (včely, osy). Preto sa ACE inhibítory majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou a treba sa vyhnúť liečbe ACE inhibítormi u tých, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. Týmto anafylaktoidným reakciám sa dá predísť dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE aspoň 24 hodín pred desenzibilizáciou u pacientov, ktorí vyžadujú aj liečbu inhibítormi ACE aj desenzibilizáciu.

Anafylaktoidné reakcie počas LDL aferézy

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysoko prietokových membrán (napr. AN 69®) a súbežne liečených ACE inhibítormi boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečiva z inej triedy antihypertenzív.

Primárny aldosteronizmus

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

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

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

Gravidita

Inhibitory ACE sa nemajú užívať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítorom ACE sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Súvisiace s indapamidom

Hepatálna encefalopatia

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

Fotosenzitivita

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

Opatrenia pri používaní

Spoločné pre perindopril a indapamid

Porucha funkcie obličiek

V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná. U niektorých hypertenzných pacientov bez predošlých zjavných lézií obličiek, u ktorých renálne krvné testy poukazujú na poruchu funkcie obličiek, sa musí liečba ukončiť a prípadne znovu začať nízkou dávkou alebo len jedným liečivom kombinácie.

U týchto pacientov bude zvyčajné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia terapeutickej stability. Renálne zlyhanie bolo hlásené hlavne u pacientov so závažným zlyhávaním srdca alebo s už existujúcim renálnym zlyhávaním, vrátane stenózy renálnej artérie.

Liek sa zvyčajne neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličke.

Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov

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

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať intravenózne podanie infúzie fyziologického roztoku.

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. Po normalizácii krvného tlaku a opätovnom dosiahnutí adekvátneho objemu sa môže liečba znova začať, buď zníženou dávkou alebo len jedným z liečiv.

Hladiny draslíka

Kombinácia perindoprilu a indapamidu nezabraňuje vzniku hypokaliémie, najmä u pacientov s diabetom mellitus alebo renálnym zlyhaním. Ako pri ktoromkoľvek antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom, sa majú pravidelne monitorovať hladiny draslíka v plazme.

Co-Perineva obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Súvisiace s perindoprilom

Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol hlásený suchý kašeľ. Je charakteristický svojím pretrvávaním a vymiznutím po ukončení liečby. V prípade tohto príznaku sa má zvážiť iatrogénna etiológia. Ak sa napriek tomu uprednostňuje liečba inhibítorom ACE, môže sa zvážiť pokračovanie v liečbe.

Pediatrická populácia

Účinnosť a znášanlivosť perindoprilu u detí a dospievajúcich, samotného alebo v kombinácii, neboli stanovené.

Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípade insuficiencie srdca, deplécie vody a elektrolytov, atď. ...)

Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón bola pozorovaná najmä pri výraznej deplícii vody a elektrolytov (prísna diéta bez obsahu sodíka alebo dlhodobá liečba diuretikami) u pacientov, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho zlyhávania srdca alebo cirhózy pečene s edémom a ascitom.

Inhibícia tohto systému inhibítorom ACE môže preto spôsobiť, najmä po prvom podaní alebo počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie hladín kreatinínu v plazme poukazujúce na funkčnú insuficienciu obličiek. Toto môže mať občas akútny nástup, hoci zriedkavý a s variabilným časom do nástupu.

V týchto prípadoch sa má začať liečba nižšou dávkou a následne dávky postupne zvyšovať.

Starší ľudia

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

Ateroskleróza

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, avšak zvláštna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrálnou cirkulačnou insuficienciou, kedy sa liečba začína nízkou dávkou.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Ak je Co-Perineva 2 mg/0,625 mg predpísaná pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom zariadení nízkou dávkou a musia sa monitorovať renálne funkcie a hladiny draslíka, pretože u niektorých pacientov došlo k vzniku funkčnej renálnej insuficiencie, ktorá sa upravila po zastavení liečby.

Zlyhávanie srdca/závažná insuficiencia srdca

U pacientov so závažnou insuficienciou srdca (NYHA stupeň IV) sa má liečba začať pod lekárske dohľadom zníženou začiatkovou dávkou. Liečba betablokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá prerušiť: ACE inhibítor sa má pridať k betablokátoru.

Pacienti s diabetom mellitus

U pacientov s diabetom mellitus závislých od inzulínu (so spontánnou tendenciou k zvýšeným hladinám draslíka) liečba tabletami Co-Perineva 8 mg/2,5 mg nie je vhodná, pretože sa má liečba začať pod lekárskym dohľadom zníženou začiatočnou dávkou.

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

Etnické rozdiely

Tak ako ostatné inhibítory ACE, perindopril je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u černochovo ako u ľudí iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Chirurgický zákrok/anestézia

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobiť hypotenziu, najmä ak je podaným anestetikom liečivo s potenciálom hypotenzie. Preto sa odporúča prerušiť liečbu dlhodobo účinkujúcimi inhibítormi ACE ako je perindopril, podľa možnosti jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

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

Zlyhanie pečene

ACE inhibítory boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltackou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci ACE inhibítory, u ktorých sa rozvinie žltacka, alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, musia ukončiť užívanie ACE inhibítora a musia zostať pod náležitým lekársym dohľadom (pozri časť 4.8).

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory vzniku hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené stavy, najmä dehydratácia, akútna dekompenzácia srdca, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí s obsahom draslíka; alebo užívanie iných liekov spôsobujúcich zvýšenie hladiny draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako je cyklosporín alebo takrolimus. Užívanie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo náhrad solí s obsahom draslíka môže najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu a vyššie uvedené liečivá sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Súvisiace s indapamidom

Rovnováha vody a elektrolytov

Hladiny sodíka

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

sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, preto je potrebná pravidelná kontrola. Kontrola má byť častejšia u starších ľudí a u pacientov s cirhózou pečene (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hyponatriémia s hypovolémiou môžu spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť ku sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: incidencia a stupeň účinku sú mierne.

Hladiny draslíka

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

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

Pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu, sú tiež rizikoví. Hypokaliémia a bradykardia sú predispozičné faktory pre vznik závažných arytmií, obzvlášť *torsade de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

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

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

Horčičik v plazme

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

Hladiny vápnika

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika v moči a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významne zvýšené hladiny vápnika môžu byť spojené s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade sa má liečba prerušiť pred vyšetrením funkcie prístitých teliesok.

Glukóza v krvi

Monitorovanie glukózy v krvi je u diabetikov dôležité, najmä pri nízkej hladine draslíka.

Kyselina močová

U hyperurikemických pacientov môže byť zvýšená tendencia k záchvatom dny.

Renálna funkcia a diuretiká

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej alebo len mierne zníženej renálnej funkcii (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t. j. 220 μmol/l u dospelých). U starších ľudí má byť hodnota kreatinínu v plazme upravená s ohľadom na vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta, podľa Cockcroftovho vzorca:

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

kde: vek je vyjadrený v rokoch,

telesná hmotnosť v kg,

hladina kreatinínu v plazme v μmol/l.

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

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

Športovci

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

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Spoločné pre perindopril a indapamid

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

- Lítium: Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Užívanie perindoprilu v kombinácii s indapamidom a lítiom sa neodporúča, ale ak sa táto kombinácia preukáže ako nutná, je potrebné dôsledné monitorovanie hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť:

- Baklofén: Zosilnenie antihypertenzného účinku. Monitorovať tlak krvi a v prípade potreby upraviť dávku antihypertenzíva.
- Nesteroidné antiflogistiká (vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň): ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkových režimoch antiflogistik, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu draslíka v sére, najmä u pacientov s už existujúcou slabou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie vyžadujúce určitú opatrnosť:

- Imipramínové antidepresíva (tricyklické), neuroleptiká: Zosilnenie antihypertenzného účinku a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).
- Iné antihypertenzíva: Použitie iných antihypertenzív s perindoprilom/indapamidom môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.

Súvisiace s perindoprilom

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

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

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

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):

- Aliskirén: U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita.
- Extrakorporálne terapie: Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza dextránsulfátom v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.
- Sakubitril/valsartan: Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

- Aliskirén: U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita (pozri časť 4.4).
- Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu: V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, zlyhávaním srdca alebo diabetom s poškodením cieľových orgánov sa súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotného liečiva pôsobiaceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním renálnych funkcií, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).
- Estramustín: Zvýšené riziko nežiaducich účinkov ako je angioneurotický edém (angioedém).
- Draslík šetriace diuretiká (spironolaktón, triamterén, samotné alebo v kombinácii), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík: Inhibítory ACE zmiernujú úbytok draslíka navodený diuretikom. Hoci hladina draslíka v sére zvyčajne zostáva v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká, napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére (potenciálne letálnemu). Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je ich súbežné použitie indikované z dôvodu potvrdenej hypokaliémie, majú sa používať s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhávaní srdca, pozri časť „Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť“.
- Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): Pacienti užívajúci súbežne kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť:

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

Súbežné použitie vyžadujúce určitú opatrnosť:

- Antihypertenzíva a vazodilatancia: Súbežné použitie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.
- Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid: Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).
- Anestetiká: ACE inhibítory môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík (pozri časť 4.4).
- Diuretiká (tiazidové alebo slučkové diuretiká): Pri začatí liečby perindoprilom môže viesť predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik k deplícii objemu a riziku vzniku hypotenzie.
- Zlato: U pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne inhibítormi ACE vrátane perindoprilu, boli zriedkavo hlásené nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú začervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu).
- Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín): U pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE je vzhľadom na zníženie aktivity dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) gliptínom, zvýšené riziko angioedému.
- Sympatomimetiká: Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.
- Cyklosporín: Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

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

Súvisiace s indapamidom

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť:

- Lieky vyvolávajúce torsades de pointes: Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatrnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi torsade de pointes, ako sú okrem iných: antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); niektoré antipsychotiká: fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (napr. pimozid); iné liečivá (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, i.v. vinkamín, metadón, astemizol, terfenadín). Odporúča sa predchádzať nízkej hladine draslíka a v prípade potreby jej úprava: monitorovať QT interval.
- Lieky znižujúce hladiny draslíka: amfotericín B (i.v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva: Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok). Monitorovať hladinu draslíka a v prípade potreby upraviť; osobitná pozornosť je potrebná v prípade liečby náprstníkovými glykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.
- Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy: Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčička v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.
- Allopurinol: Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Súbežné použitie vyžadujúce určitú opatrnosť:

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých liečiv tejto kombinácie na graviditu a laktáciu sa neodporúča použitie Co-Perinevy počas prvého trimestra gravidity. Použitie Co-Perinevy je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Použitie Co-Perinevy sa neodporúča počas dojčenia. Pri rozhodovaní o prerušení alebo ukončení užívania Co-Perinevy počas dojčenia sa musí vziať do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

Gravidita

Súvisiace s perindoprilom

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie liečby inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítorom ACE sa má ihneď ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

O expozícii inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môže vyvolať humánnu fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydranión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola renálnych funkcií a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť pozorne sledovaní pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Nie sú dostupné údaje alebo len obmedzené množstvo (menej ako 300 prípadov ukončených gravidít) o užívaní indapamidu gravidnými ženami. Dlhodobé vystavenie plodu účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny tok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu plodu. Okrem toho boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov po vystavení účinku na konci gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

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

Dojčenie

Co-Perineva sa neodporúča počas dojčenia.

Súvisiace s perindoprilom

Keďže nie sú dostupné informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, užívanie perindoprilu sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba so stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä v prípade dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Súvisiace s indapamidom

Indapamid sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov, hypokaliémia a jadrový ikterus. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť.

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

Indapamid sa neodporúča počas dojčenia.

Fertilita

Spoločné pre perindopril a indapamid

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Súvisiace s perindoprilom, indapamidom a Co-Perinevou

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

Dôsledkom toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Perindopril inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a znižuje úbytok draslíka spôsobený indapamidom. V klinických skúšaní sa vyskytla hypokaliémia (sérové hladiny draslíka <3,4 mmol/l) u 2 % pacientov liečených tabletami Co-Perineva 2 mg/0,625 mg .

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú:

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

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby sú podľa frekvencie výskytu klasifikované do nasledovných skupín:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		perindopril	indapamid
Infekcie a nákazy	rinitída	veľmi zriedkavé	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília	menej časté*	-
	agranulocytóza (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	aplastická anémia	-	veľmi zriedkavé
	pancytopénia	veľmi zriedkavé	-
	leukopénia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	neutropénia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	hemolytická anémia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	trombocytopenia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
anémia (pozri časť 4.4) bola hlásená pri používaní inhibítorov ACE za osobitných okolností (pacienti po transplantácii obličky, hemodialyzovaní pacienti)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	
Poruchy imunitného	hypersenzitivita (reakcie najmä	-	časté

systemu	dermatologické, u ľudí s predispozíciou alergických a astmatických reakcií)		
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	menej časté*	-
	hyperkaliémia, reverzibilná pri prerušení liečby (pozri časť 4.4)	menej časté*	-
	hyponatriémia (pozri časť 4.4)	menej časté*	menej časté
	hyperkalcémia	zriedkavé	zriedkavé
	hyponatriémia s hypovolémiou spôsobujúca dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu	neznáme	neznáme
	hypokaliémia (pozri časť 4.4)	-	časté
	hypochlorémia	-	zriedkavé
	hypomagneziémia	-	zriedkavé
Psychické poruchy	poruchy nálady	menej časté	-
	poruchy spánku	menej časté	-
	depresia	menej časté	-
	zmätenosť	veľmi zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	závrat	časté	-
	bolesť hlavy	časté	zriedkavé
	parestézia	časté	zriedkavé
	dysgeúzia	časté	-
	somnolencia	menej časté*	-
	synkopa	menej časté*	neznáme
	cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
možný vznik hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	neznáme	
Poruchy oka	poruchy videnia	časté	neznáme
	myopia (pozri časť 4.4)	-	neznáme
	rozmazané videnie	-	neznáme
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	neznáme
	choroidálna efúzia	-	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté	zriedkavé
	tinitus	časté	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté*	-
	tachykardia	menej časté*	-
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie, atriálnej fibrilácie)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	torsades de pointes (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme
Poruchy ciev	hypotenzia (a prejavy spojené s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	časté	veľmi zriedkavé

	vaskulitída	menej časté*	-
	začervenanie	zriedkavé	-
	Raynaudov fenomén	neznáme	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ (pozri časť 4.4)	časté	-
	dyspnoe	časté	-
	bronchospazmus	menej časté	-
	eozinofilná pneumónia	veľmi zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	časté	-
	zápcha	časté	zriedkavé
	hnačka	časté	-
	dyspepsia	časté	-
	nauzea	časté	zriedkavé
	anorexia	časté	časté
	vracanie	časté	menej časté
	sucho v ústach	časté	časté
	pankreatitída	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	neznáme
	porucha funkcie pečene	-	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	časté	-
	vyrážka	časté	-
	makulopapulózne vyrážky	-	časté
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé
	angioedém (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé
	purpura	-	menej časté
	hyperhidróza	menej časté	-
	fotosenzitívne reakcie	menej časté*	neznáme
	pemfigoid	menej časté*	-
	zhoršenie psoriázy	zriedkavé*	-
	multiformný erytém	veľmi zriedkavé	-
	toxická epidermálna nekrolýza	-	veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové spazmy	časté	neznáme
	možné zhoršenie existujúceho akútneho diseminovaného <i>lupusu erythematosus</i>	menej časté	menej časté
	artralgia	menej časté*	-
	myalgia	menej časté*	-
	svalová slabosť	-	neznáme
	rabdomyolýza	-	neznáme
Poruchy obličiek a močovej sústavy	renálna insuficiencia	menej časté	-
	anúria/oligúria	zriedkavé	-
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	impotencia	menej časté	menej časté
	erektilná dysfunkcia	menej časté	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	-
	bolesť v oblasti hrudníka	menej časté*	-
	malátnosť	menej časté*	-
	periférny edém	menej časté*	-
	pyrexia	menej časté*	-
	únava	-	zriedkavé

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina močoviny v krvi	menej časté*	-
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	menej časté*	-
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	zriedkavé	-
	zvýšenie hepatálnych enzýmov	zriedkavé	neznáme
	znížená hladina hemoglobínu a znížený hematokrit (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-
	zvýšenie hladiny glukózy v krvi	-	neznáme
	zvýšenie hladiny kyseliny močovej	-	neznáme
	predĺžený interval QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného procesu	pád	menej časté*	-

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

Liečba

Medzi prvé opatrenia patrí rýchla eliminácia požitého lieku gastrickou lavážou a/alebo podanie aktívneho uhlia s následnou obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov v špecializovanom zdravotníckom zariadení. Ak nastane výrazná hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo so zníženou hlavou. V prípade potreby môže byť podaná intravenózna infúzia fyziologického roztoku alebo sa môže použiť iná metóda doplnenia objemu.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa dá dialyzovať (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Co-Perineva je kombinácia terc-butylamóniovej soli perindoprilu, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, a indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika. Jej farmakologické vlastnosti vychádzajú z vlastností oboch liečiv samostatne, ako aj z aditívneho synergického účinku týchto dvoch liečiv v kombinácii.

Mechanizmus účinku

Súvisiaci s Co-Perinevou

Co-Perineva vytvára aditívnu synergiu antihypertenzných účinkov jej dvoch zložiek.

Súvisiaci s perindoprilom

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

Toto vedie ku:

- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu,
- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko vo svale a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhodobej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa tiež objavuje u ľudí nízkymi alebo normálnymi koncentraciami renínu.

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

Perindopril znižuje prácu srdca:

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

Štúdie uskutočnené u pacientov s insuficienciou srdca preukázali:

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

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

Súvisiaci s indapamidom

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

Farmakodynamické účinky

Súvisiace s Co-Perinevou

U hypertenzných pacientov, nezávisle od veku, vykazuje Co-Perineva od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu i v stoji. Jeho antihypertenzný účinok pretrváva 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne do 1 mesiaca bez tachyfyaxie; ukončenie liečby

nesprevádza *rebound* fenomén. Počas klinických skúšaní vykazovalo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu synergický antihypertenzný účinok v porovnaní s každým liekom podávaným samostatne.

Účinok nízko-dávkovej kombinácie Co-Perinevy 2 mg/0,625 mg na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol sledovaný.

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií (PICXEL) bol echokardiograficky vyhodnocovaný účinok kombinácie perindoprilu s indapamidom na hypertrofiu ľavej komory (LVH) v porovnaní s enalaprilom v monoterapii.

V PICXEL štúdií boli náhodne vyberaní hypertenzní pacienti s LVH (definované ako index masy ľavej komory (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ u mužov a $>100 \text{ g/m}^2$ u žien) na liečbu kombináciou perindoprilu a indapamidu (2 mg/0,625 mg) alebo enalaprilom (10 mg) raz denne po dobu jedného roku. Dávky boli zvyšované na základe kontrol hodnôt krvného tlaku až do 8 mg perindoprilu a 2,5 mg indapamidu alebo 40 mg enalaprilu raz denne. Iba 34 % pacientov zostalo v liečbe s 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu (v porovnaní s 20 % pacientov s 10 mg enalaprilu).

Na konci liečby sa LVMI výrazne viac znížil v skupine indapamid/perindopril ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v porovnaní so skupinou enalaprilu ($-1,1 \text{ g/m}^2$) v celej náhodne vybranej populácii pacientov. Rozdiel v LVMI medzi skupinami bol $-8,3$ (95 % CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý s vyššími dávkami perindoprilu/indapamidu ako s dávkami licencovanými pre tento liek.

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

Súvisiace s perindoprilom

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

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

Stupeň reziduálnej inhibície angiotenzín-konvertujúceho enzýmu je po 24 hodinách vysoký, približne 80 %.

U pacientov reagujúcich na liečbu sa normálny krvný tlak dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nemá na hypertenziu „*rebound*“ efekt.

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

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), údaje z klinickej štúdie

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

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho

poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

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

Súvisiace s indapamidom

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

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

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

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

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

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

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné údaje o používaní perindoprilu v kombinácii s indapamidom u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s Co-Perinevou

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

Súvisiace s perindoprilom

Absorpcia a biologická dostupnosť

Perindopril je po perorálnom podaní rýchlo absorbovaný, maximálna koncentrácia sa dosiahne po 1 hodine.

Plazmatický polčas perindoprilu sa rovná 1 hodine.

Keďže príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, terc-butylamóniová soľ perindoprilu sa má užívať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Linearita/nelinearita

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

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Eliminácia perindoprilátu sa u starších ľudí znižuje, ako aj u pacientov so srdcovým a renálnym zlyhaním.

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek je dávku potrebné upraviť podľa stupňa poruchy (klírens kreatinínu).

V prípade dialýzy

Klírens perindoprilátu pri dialýze je 70 ml/min.

Cirhóza

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

Súvisiace s indapamidom

Absorpcia

Indapamid sa rýchlo a úplne absorbuje z tráviaceho traktu.

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

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

Eliminácia

Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Opakované podávanie nevedie k akumulácii.

Eliminácia je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické parametre sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Co-Perineva má oproti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. Nezdá sa, že by boli renálne prejavy u potkanov potenciovane. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a maternotoxické účinky sa zdajú byť zvýšené u potkanov (v porovnaní s perindoprilom).

Aj napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavili až v dávkových hladinách blízkych hraniciam bezpečnosti v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami. Predklinické štúdie robené samostatne s perindoprilom a indpamidom nepreukázali ich genotoxický, karcinogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity neukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity a fertilita nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid vápenatý, hexahdrát
monohdrát laktózy
krospovidón
celulóza, mikrokryštalická
hydrogenuhličitan sodný
oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0314/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022

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