1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Пренеса нео 10 mg/2,5 mg таблетки
Co-Prenessa neo 10 mg/2.5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) (еквивалентен на 6,790 mg периндоприл) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла или почти бяла кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с релефно означение A2 от едната страна на таблетката. Размер на таблетката: диаметър приблизително 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ко-Пренеса нео 10 mg/2,5 mg таблетки е показана като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл и индапамид, прилагани едновременно в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната доза е една таблетка Ко-Пренеса нео10 mg/2,5 mg веднъж дневно като еднократна доза, за предпочитане да се приема сутрин и преди хранене.

Старческа възраст (вж. точка 4.4)
При хора в старческа възраст серуният креатинин трябва да се оцени в зависимост от възрастта, теглото и пола. Пациентите в старческа възраст могат да бъдат лекувани, ако бъбречната функция е нормална и след като се има предвид отговора на кръвното налягане.

Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)
При пациенти с тежко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) лечението е противопоказано.

Обичайното медицинско проследяване ще включва чест контрол на креатинина и калия.

Чернодробно увреждане (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2)
При тежка чернодробна недостатъчност лечението е противопоказано.
При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност не е необходима промяна на дозата.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на периндоприл аргинин/индапамид при педиатричната популация все още не са установени. Няма налични данни.

Ко-Пренеса нео не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение:

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл:
- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг АСЕ инхибитор.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с предишно лечение с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Съпътстваща употреба на Ко-Пренеса нео с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Свързани с индапамид:
- Свръхчувствителност към активното вещество или други сулфонамиди.
- Чернодробна енцефалопатия.
- Тежко увреждане на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

Свързани с Ко-Пренеса нео:
- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.
- Тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min).

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, Ко-Пренеса нео не трябва да се прилага при:
- Пациенти на хемодиализа.
- Пациенти с нелекувана сърдечна декомпенсация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид:

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

Свързани с периндоприл:

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да

става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий
Комбинирането на периндоприл с калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия
При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са наблюдавани неутропения/ агранулоцотоза, 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 имуносупресивно 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) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертония
При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Свръхчувствителност/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 (вж. точка 4.8). 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 предшестващ ангионевротичен оток на лицето, а С-1 естеразата е била в нормални стойности. Ангионевротичният оток е бил диагностициран чрез процедури,

включително абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминавала след спиране на АСЕ инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на приемащи АСЕ инхибитори пациенти, с болка в корема.

Комбинацията от периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза от терапията с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан бъде спряно, лечението с периндоприл не трябва да се започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Съпътстващата употреба на други NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) и АСЕ инхибитори може също да повиши риска от ангиоедем (вж. точка 4.5). Следователно е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск преди започване на лечение с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) при пациенти на периндоприл.

Съпътстващата употреба с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)
Пациенти, приемащи съпътстваща терапия с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация
Има единични съобщения за пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактоидни 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.

Анафилактоидни 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 анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на лечението с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

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

Първичен алдостеронизъм
Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

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

Свързани с индапамид

Чернодробна енцефалопатия
При увредена чернодробна функция, тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят, особено в случай на електролитен дисбаланс, чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. 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 случаи на тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min) лечението е противопоказано.

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

Хипотония и загуба на вода и електролити
При наличие на загуба на натрий съществува риск от внезапна хипотония (особено при индивиди със стеноза на бъбречните артерии). Поради това е необходимо системно наблюдение за клинични признаци на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят вследствие на интеркурентна диария или повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се контролират електролитите в серума. Значителната хипотония може да наложи включване на венозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.
Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчен кръвен обем и кръвно налягане лечението може да започне отново с по-ниска доза или само с една от съставките.

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

Свързани с периндоприл:

Кашлица
При използване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. В

случай че се предпочита предписването на инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, то продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преоценява.

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

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

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.

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

Реноваскуларна хипертония
Лечението на реноваскуларната хипертония се състои в реваскуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да бъдат полезни при пациенти с реноваскуларна хипертония, които очакват хирургична корекция, а също и тогава, когато такава намеса не е възможна.
Лечението с таблетките Ко-Пренеса нео10 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 нео 10 mg/2,5 mg

Сърдечна недостатъчност/тежка сърдечна недостатъчност
При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен), лечението с Ко-Пренеса нео 10 mg/2,5 mg не е подходящо, защото началното лечение трябва да започва под лекарско наблюдение и с ниска начална доза. Лечението с бета-блокери при хипертоници с коронарна недостатъчност не трябва да се спира: АСЕ инхибиторът би трябвало да се прибави към бета-блокера.

Диабетици
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. Лечението с Ко-Пренеса нео 10 mg/2,5 mg таблетки не е подходящо.
През първия месец от лечението с АСЕ-инхибитори на диабетици, които приемат перорални антидиабетни препарати или инсулин, трябва да се извършва редовен контрол на гликемията (вж. точка 4.5).

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

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

Аортна стеноза или стеноза на митралната клапа /хипертрофична кардиомиопатия
При пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера АСЕ инхибиторите трябва да се употребяват с повишено внимание.

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

Хиперкалиемия
При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, са наблюдавани повишения на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват пацинети с бъбречна недостатъчност, влошена бъбречна функция, старческа възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и съпътстваща употреба с калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, еплеренон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на сол; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с наблюдавано повишение на серумния калий (напр. хепарини, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, други АСЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имуносупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако съпътстващата употреба на гореспоменатите средства се счита за подходяща, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

<u>*Свързани с индапамид:*</u>

Водно-електролитен баланс:
Серумен натрий
Трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това подлежи на редовен контрол. 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).
Всяка диуретична терапия може да предизвика понижаване на серумния натрий, което може да има сериозни последствия. Хипонатриемията с хиповолемия може да е причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Съпътстващата загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са леки.

Серумен калий

Голям риск при лечение с тиазидни диуретици и техните аналози е загубата на калий и хипокалиемията. Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от поява на понижени стойности на серумния калий (<3,4 mmol/1) трябва да се предотвратява при високорискови групи пациенти, като тези в напреднала възраст и/или с недохранване, независимо дали получават повече от едно лекарствено средство, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност.
При такива случаи хипокалиемията повишава миокардната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения. Рискови са и пациенти с удължен QT интервал, независимо дали е от конгенитален или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, са предразполагащи фактори за настъпване на тежки ритъмни нарушения, особено на torsades de pointes, които могат 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. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Плазмен магнезий
Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж.точки 4.5 и 4.8).

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

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

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

Бъбречна функция и диуретици
Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само при нормална или леко нарушена бъбречна функция (серумен креатинин по-нисък от около 25 mg/1, 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 Cockroft:

cl_{cr} = (140 — възраст) x телесно тегло / 0,814 x серумен креатинин

където: възрастта е изразена в години
телесното тегло - в kg
серумният креатинин - в micromol/1

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 последствия 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.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома
Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижение на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се спре на приема на лекарството възможно най-бързо. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налагане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

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

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. 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 при нужда корекция на дозата на антихипертензивното лекарство.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден): когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, COX-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 - периодично.

Комбинации, които изискват внимание:
- Антидепресанти от имипраминовата група (трициклични), невролептици: Засилване на антихипертензивния ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Свързани с периндоприл:

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин –ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори,

ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия
Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторите антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), хепарини, имуносупресивни средства като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия.

Комбинации, които са противопоказани (вж. точка 4.3):
- Алискирен: При пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.
- Екстракорпорални лечения: Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактоидни реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.
- Сакубитрил/валсартан: Съпътстващата употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин и ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) може да увеличи риска от ангиоедем. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Комбинации, които не се препоръчват
- Алискирен: При пациентите без диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.4).
- Комбинирано лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер: В литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане комбинираното лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един ренин-ангиотензин-алдостерон – действащ агент. Двойното блокиране (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с антагонист на ангиотензин-II рецепторите) трябва да се ограничава само до отделни случаи с непосредствено наблюдение на бъбречната функция, серумния калий и кръвното налягане) (вж. точка 4.4).
- Естрамустин: Повишен риск от нежелани реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).
- Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол): Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримексазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).
- Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид), калий (соли): Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено във връзка с бъбречно увреждане (допълнителни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията на периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако все пак е показана едновременна употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий. За употреба на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте точка „Комбинации, изискващи специално внимание“.

Комбинации, изискващи специално внимание

- Противодиабетни средства (инсулин,орални хипогликемични агенти):
  Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални хипогликемични средства) могат да засилят хипогликемизиращия ефект с риск от хипогликемия. Като че ли вероятността от възникване на това явление е по-голяма през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.
- Калий несъхраняващи диуретици: Пациенти, които се лекуват с диуретици, и особено болни с хиповолемия и/или с недостиг на сол, може да получат прекомерно понижение на артериалното налягане след началото на лечение с АСЕ инхибитор. Възможността за поява на хипотензивни ефекти може да се намали чрез преустановяване на диуретика, увеличение на обема или приема на сол преди началото на лечението с ниски и постепенно увеличаващи се дози периндоприл.
  При артериална хипертония, когато предхождащата диуретична терапия може да е причинила намаляване на солта/обема, или диуретика трябва да се прекрати преди започване на АСЕ инхибитора, в който случай калий несъхраняващи диуретици могат да бъдат след това отново включени в лечението, или АСЕ инхибиторът трябва да се започне с ниска доза и постепенно да се увеличава.
  При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици, АСЕ инхибиторът трябва да бъде започнат с много ниска доза, евентуално след намаляване на дозата на калий несъхраняващи диуретици.
  Във всички случаи, бъбречната функция (креатинина) трябва да бъдат наблюдавани по време на първите няколко седмици от терапията с АСЕ инхибитори.
- Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон): С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg на ден и с ниски дози АСЕ-инхибитори: При лечение на клас II-IV сърдечна недостатъчност (NYHA) с фракция на изтласкване < 40%, предишно лекувана с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия, потенциално смъртоносна, особено в случай на неспазване на препоръките за лечение с тази комбинация нараства.
  Преди започване на комбинацията, да се провери отсъствието на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.
  Засилен мониторинг на калиемия и креатинемия се препоръчва през първия месец от лечението веднъж седмично в началото, и веднъж месечно след това.
- Рацекадотрил: Известно е, че АСЕ инхибиторите (напр.периндоприл) предизвикват ангиодем. Този риск може да е по-голям при съпътстваща употреба с рацекадотрил (лекарство, използвано при остра диария).
- mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус): Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Комбинации, които изискват внимание

- Антихипертензивни средства и вазодилататори: Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотензивните ефекти на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи артериалното налягане.
- Алопуринол, цитостатични или имуносупресивни препарати, кортикостероиди (системна употреба) или прокаинамид. Едновременното приложение с АСЕ инхибитори може да доведе до засилен риск от левкопения (вж. точка 4.4).
- Анестетици: АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици (вж. точка 4.4).
- Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин): Повишен риск от ангиоедем, поради намалена активност на дипептидилпептидаза IV (DPP-IV) от глиптина, при пациенти, едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор.
- Симпатомиметици: Симпатомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.
- Златни препарати: има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптомите включват

зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) едновременно с АСЕ инхибитор, включително периндоприл.

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, но не само: клас Ia антиаритмични средства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); някои антипсихотици от групата на фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол), други нарколептици (примозид); други субстанции(напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, i.v. еритромицин, халофантрин, мизоластин, миксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, i.v. винкамин, метадон, астемизол, терфенадин). Превенция на хипокалиемията и при нужда контрол на QT интервала.
- Калий-понижаващи средства: амфотерицин B (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 с дигиталис. Трябва да се използват лаксативни средства без стимулиращо действие.
- Дигиталисови препарати: Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.
- Алопуринол: Съпътстващата употреба с индапамид може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Комбинации, които изискват внимание
- Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен): Въпреки че рационалните комбинации са полезни при някои пациенти, може да настъпи хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Плазменият калий и ЕКГ трябва да бъдат наблюдавани и, ако е необходимо, да се преразгледа лечението.
- 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, такролимус: Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в циркулиращите плазмени нива на циклоспорин/такролимус, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.
- Кортикостероиди, тетракозактид (системен път): Намаляване на антихипертензивния ефект (задържане на соли и вода, дължащо се на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Имайки предвид ефектите на отделните компоненти в тази комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето, Ко-Пренеса нео не се препоръчва през първия триместър на

бременността.
Ко-Пренеса нео е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.
Ко-Пренеса нео не се препоръчва по време на кърмене. Затова трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето или да се преустанови Ко-Пренеса нео, като се вземе предвид значението на това лечение за майката.

Бременност

Свързано с периндоприл:

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ инхибиторна експозиция през първото тримесечие на бременността нямат окончателен характер; слабо повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен когато продължаването на АСЕ инхибиторното лечение се счита за жизнено важно, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.
За АСЕ инхибиторната експозиция през второто и третото тримесечие се знае, че предизвиква фетотоксични ефекти при хора (отслабване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатални токсични ефекти (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Когато има данни за АСЕ инхибиторна експозиция от второто тримесечие на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързано с индапамид:
Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 завършили бременности) от употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната тиазидна експозиция през третото тримесечие на бременността може да намали плазмения обем в майчиния организъм, както и утероплацентарното кръвообръщение, което може да предизвика фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа на плода.
Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).
Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Кърмене
Ко-Пренеса нео не се препоръчва 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:
Няма достатъчно информация за екскрецията на индапамид/неговите метаболити в кърмата.
Възможно е да се появи свръхчувствителност към лекарства, получени от сулфонамиди, и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/бебета.
Индапамид има тясно сходство с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързани с намаляване или дори потискане на секрецията на мляко.
Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Свързани с периндоприл и индапамид
Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очаква влияние върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Свързани с периндоприл, индапамид и Ко-Пренеса нео:
Нито двете активни вещества, нито Ко-Пренеса нео оказват влияние върху бдителността, 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

а. Обобщен профил на безопасността

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

Най-честите наблюдавани нежелани лекарствени реакции са:
- при периндоприл: замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия, зрителни нарушения, вертиго, тинитус (шум в ушите), хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, констипация, диспепсия, диария, гадене, повръщане, пруритус (сърбеж), обрив, мускулни спазми и астения.
- с индапамид: хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица с предразположение към алергични и астматични реакции, и макулопапулозни обриви.

б. Табличен списък на нежеланите реакции
Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични проучвания/пост-маркетингова употреба и са подредени по следната честота:

- Много чести (≥1/10)
- Чести (≥1/100 до <1/10)
- Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
- Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
- Много редки (<1/10 000)
- С неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни)

MedDRA Системо-органен клас	**Нежелани реакции**	**Честота**	
		Периндоприл	**Индапамид**
Инфекции и инфестации	Ринит	Много редки	-
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Апластична анемия	-	Много редки
	Панцитопения	Много редки	-
	Левкопения	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (главно дерматологични, при лица с предразположение към алергични и астматични реакции)	-	Чести
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	Редки	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	Нечести*	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести
	Хиперкалциемия	-	Много редки
	Хипокалиемия (вж. точка 4.4)	-	Чести
	Хипохлориемия	-	Редки
	Хипомагнезиемия	-	Редки
Психични нарушения	Промени в настроението	Нечести	-
	Нарушения на съня	Нечести	-
	Депресия	Нечести	-
	Състояние на обърканост	Много редки	-
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести	-
	Главоболие	Чести	Редки
	Парестезия	Чести	Редки
	Дисгеузия	Чести	-
	Сънливост	Нечести*	-
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота
	Инсулт, възможно и вторичен, поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Възможност за начало на чернодробна енцефалопатия в случай на намалени чернодробни функции (вж. точки 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота

Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	С неизвестна честота
	Миопатия (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота
	Остра закритоъгълна глаукома	-	С неизвестна честота
	Хороидален излив	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Чести	Редки
	Тинитус	Чести	-
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести*	-
	Тахикардия	Нечести*	-
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Torsade de pointes (потенциално фатално) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония (и свързани с хипотонията ефекти) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки
	Васкулит	Нечести*	-
	Зачервяване	Редки	-
	Феномен на Raynaud	С неизвестна честота	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-
	Диспнея	Чести	-
	Бронхоспазъм	Нечести	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	Чести	-
	Констипация (запек)	Чести	Редки
	Диария	Чести	-
	Диспепсия	Чести	-
	Гадене	Чести	Редки
	Повръщане	Чести	Нечести
	Сухота в устата	Нечести	Редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
	Нарушена чернодробна функция	-	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус (сърбеж)	Чести	-
	Обрив	Чести	-
	Макулопапуларни обриви	-	Чести

	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Ангиоедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Пурпура	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-
	Реакция на фоточувствителност	Нечести*	С неизвестна честота
	Пемфигоид	Нечести*	-
	Влошаване на псориазис	Редки*	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки
	Синдром на Stevens Johnson	-	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота
	Възможно влошаване на предварително съществуващ остър дисеминиран лупус еритематодес	-	С неизвестна честота
	Артралгия	Нечести*	-
	Миалгия	Нечести*	-
	Мускулна слабост	-	С неизвестна честота
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	-
	Анурия/олигоурия	Редки	
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Много редки
	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Болки в гръдния кош	Нечести*	-
	Общо неразположение	Нечести*	-
	Периферен оток	Нечести*	-
	Фебрилитет	Нечести*	-
	Умора	-	Редки
Изследвания	Повишена урея в кръвта	Нечести*	-
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести*	-
	Повишен билирубин в кръвта	Редки	-
	Повишени чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота
	Понижен хемоглобин и понижен хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Повишена глюкоза в кръвта	-	С неизвестна честота
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота
	Удължен QT интервал при електрокардиограма (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести*	-

**Честотата е изчислена по данни от клинични проучвания за нежелани реакции, откривани чрез спонтанни съобщения.*

Описание на избраните нежелани реакции
По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg с 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:
- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система АСЕ инхибитори и диуретици, АТС код: C09BA04.

Ко-Пренеса нео е комбинация от периндоприл аргинин, 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.

Механизъм на действие

Свързан с Ко-Пренеса нео
Ко-Пренеса нео 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, вазодилататорно вещество, до неактивни хептапептиди.
Това води до:
- намаляване на алдостероновата секреция,
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостерон не може да осъществява отрицателна обратна връзка,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление чрез действие предимно върху мускулното и бъбречното съдово русло, без придружаваща задръжка на соли и течности или рефлекторна тахикардия при хронично лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с 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,
- нарастване на регионалния мускулен кръвоток. Подобряват се и показателните на работната проба.

Физическите тестове също показват подобрени резултати.

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

Фармакодинамични ефекти

Свързани с Ко-Пренеса нео
При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, Ко-Пренеса нео упражнява дозозависим 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.

PICXEL е мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо активно контролирано ехокардиографско проучване, оценяващо ефекта от комбинацията периндоприл/индапамид при лявокамерна хипертрофия (ЛКХ) спрямо монотерапия с еналаприл.
При PICXEL, хипертоници с ЛКХ (дефинирана като лявокамерен мас-индекс (ЛКХИ) > 120 g/m^2 при мъже и >100 g/m^2 при жени) са били рандомизирани или с 2 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 2,5 mg периндоприл аргинин/0,625 mg индапамид или с 10 mg еналаприл веднъж дневно за период на лечение от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контрола на кръвното налягане, до 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 10 mg периндоприл аргини) и 2,5 mg индапамид или 40 mg еналаприл веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с 2 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 2,5 mg периндоприл аргинин)/0,625 mg индапамид (срещу 20% с 10 mg еналаприл).
В края на лечението ЛКХИ е намалял значително, повече в групата на лекуваните с периндоприл/индапамид (-10,1 g/m^2) спрямо групата, лекувана с еналаприл (-1,1 g/m^2) 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 периндоприл 10 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.
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.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) - данни от клинични проучвания
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията.Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Свързани с индапамид
Монотерапията с индапамид оказва антихипертензивен ефект с 24-часова продължителност. Този ефект се проявява в дози, оказващи минимално диуретично действие.
Антихипертензивното действие е пропорционално на подобрението на артериалния комплайанс и на понижението на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление.
Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.
При надвишаване на дозата на тиазидните диуретици или техните аналози, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите реакции продължават да нарастват. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.
Допълнително, в краткосрочни, средносрочни и дългосрочни изпитвания при хипертоници се установява, че индапамид:
- не оказва влияние върху метаболизма на липидите ; триглицеридите, LDL-холестерола и HDL-холестерола,
- не оказва влияние върху метаболизма на въглехидратите, даже и при хипертоници с диабет.

Педиатрична популация
Няма данни за Ко-Пренеса нео при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Ко-Пренеса нео

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

Свързани с периндоприл:

Абсорбция и бионаличност
След перорален прием, периндоприл се резорбира бързо и пикови концентрации се достигат в рамките на 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.
Тъй като приемането на храна понижава превръщането в периндоприлат, а оттам и бионаличността, периндоприл аргинин трябва да се приема перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Разпределение
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 зависимо от концентрацията.

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

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

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

Специални популации

Старческа възраст
Елиминирането на периндоприлат е намалено при пациенти в старческа възраст и също при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане
Адаптиране на дозата при бъбречна недостатъчност е желателна в зависимост от степента на увреждането (креатининовия клирънс).

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

Цироза
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).

Свързани с индапамид

Абсорбция
Индапамид се абсорбира бързо и напълно в храносмилателния тракт.
Пиковата плазмена концентрация се достига при хора приблизително един час след перорален прием на продукта.

Разпределение
Свързването с плазмените протеини е 79 %.

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

Специални популации

Бъбречно увреждане
Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ко-Пренеса нео 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 или карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенен потенциал , а фертилитетът не се нарушава.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хлорид хексахидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Силифицирана микрокристална целулоза
    Микрокристална целулоза (E460)
    Колоиден безводен силициев диоксид
Прежелатинизирано нишесте
Натриев хидроген карбонат
Колоиден хидратиран силициев диоксид
Магнезиев стеарат (E470b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (OPA/Al/PVC/Al): 10, 30, 60, 90 или 100 таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20220038

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

Дата на първо разрешаване: 04.02.2022
Дата на последно подновяване: 07.08.2026

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19 Юни 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.