**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PRETERAX 4mg/1,25mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 3,338 mg perindopril που αντιστοιχεί σε 4 mg perindopril tert-butylamine και 1,25 mg indapamide.

Έκδοχο: 61,55 mg μονοϋδρική λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο.

Λευκό, επίμηκες δισκίο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Το PRETERAX 4mg/1,25mg ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται κατάλληλα μόνο με περινδοπρίλη.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Από στόματος χρήση

Ένα δισκίο PRETERAX 4mg/1,25mg καθημερινά σε μία λήψη, κατά προτίμηση το πρωί και πριν το φαγητό.

Αν είναι δυνατόν, συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης με τα επιμέρους συστατικά σε κάθε ασθενή.

Το δισκίο PRETERAX 4mg/1,25mg πρέπει να χρησιμοποιείται όταν η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με το PRETERAX 2mg/0,625mg δισκίο (όπου διατίθεται). Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, μπορεί να πραγματοποιηθεί άμεση αλλαγή από μονοθεραπεία σε PRETERAX 4mg/1,25mg δισκίο.

*Ηλικιωμένοι (βλ. παράγραφο 4.4)*

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει μετά από αξιολόγηση της ανταπόκρισης της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας.

*Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)*.

Σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), η θεραπεία αντενδείκνυται.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/min) συνιστάται να ξεκινά η θεραπεία με την κατάλληλη δόση του ελεύθερου συνδυασμού.

Σε ασθενείς στους οποίους η κάθαρση της κρεατινίνης είναι μεγαλύτερη ή ίση των 60ml/min δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.

Η συνήθης ιατρική πρακτική περιλαμβάνει περιοδικό έλεγχο της κρεατινίνης και του καλίου.

*Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)*

Σε περίπτωση σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία αντενδείκνυται.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.

*Παιδιά και έφηβοι*

Το PRETERAX 4mg/1.25 δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους, καθώς η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα της περινδοπρίλης, μόνης ή σε συνδυασμό, δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους.

**4.3 Αντενδείξεις**

 *Σχετικές με την περινδοπρίλη:*

* Υπερευαισθησία στην περινδοπρίλη ή σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του ΜΕΑ.
* Ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα Quincke) που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ.
* Κληρονομικό/ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
* Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)

 *Σχετικές με την ινδαπαμίδη:*

* Υπερευαισθησία στην ινδαπαμίδη ή σε οποιεσδήποτε άλλες σουλφοναμίδες.
* Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).
* Hπατική εγκεφαλοπάθεια.
* Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
* Υποκαλιαιμία.
* Ως γενικός κανόνας ισχύει ότι το φάρμακο δε συνιστάται σε συνδυασμό με μη αντιαρρυθμικούς παράγοντες που προκαλούν torsades de pointes (βλ. παράγραφο 4.5).
* Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

*Σχετικές με το PRETERAX* 4mg/1,25mg*:*

* Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα.

Λόγω της έλλειψης επαρκούς θεραπευτικής εμπειρίας, το PRETERAX 4mg/1,25mg δεν πρέπει να χορηγείται:

* Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.
* Σε ασθενείς με μη θεραπευόμενη μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Ειδικές προειδοποιήσεις*

*Κοινές για την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη:*

*Λίθιο:*

Η συγχορήγηση λιθίου με το συνδυασμό περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης συνήθως δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

*Σχετικές με την περινδοπρίλη:*

*Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία:*

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκής, σπάνια εκδηλώνεται ουδετεροπενία. Η περινδοπρίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο κολλαγόνου, ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδιαίτερα εάν υπάρχει προϋπάρχουσα διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς εκδήλωσαν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες, σε λίγες περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Εάν σε αυτούς τους ασθενείς χορηγείται περινδοπρίλη, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός).

*Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα:*

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Μπορεί να εκδηλωθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η χορήγηση περινδοπρίλης πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εφαρμόζεται η δέουσα παρακολούθηση, ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων πριν την αποχώρηση του ασθενή. Στις περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, η κατάσταση υποχωρεί συνήθως χωρίς αγωγή, παρ’ όλο που τα αντιισταμινικά έχουν αποδειχθεί χρήσιμα για την ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με λαρυγγικό οίδημα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν έχουν προσβληθεί η γλώσσα, η γλωττίδα ή ο λάρυγγας, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, πρέπει άμεσα να χορηγείται η δέουσα θεραπεία, που μπορεί να περιλαμβάνει υποδόρια έγχυση διαλύματος επινεφρίνης 1:1000 (0,3 ml έως 0,5 ml) ή/και μέτρα για την εξασφάλιση ανοικτών αεροφόρων οδών.

Έχει αναφερθεί ότι οι μαύροι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, συγκριτικά με τους μη μαύρους.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, το οποίο δε σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί εκδήλωσαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποιες περιπτώσεις, δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν κοιλιακή αξονική τομογραφία ή υπέρηχο ή χειρουργική επέμβαση και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοοίδημα θα πρέπει να εντάσσεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών οι οποίοι ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ και εκδηλώνουν κοιλιακό άλγος.

 *Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:*

Έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές για ασθενείς που παρουσίασαν παρατεταμένες, απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις με τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ, κατά τη διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης με τοξίνη υμενοπτέρων (μέλισσες, σφήκες). Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χορηγούνται με επιφύλαξη σε αλλεργικούς ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία απευαισθητοποίησης και να αποφεύγονται στους ασθενείς που ακολουθούν ανοσοθεραπεία με τοξίνη. Ωστόσο, οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να προληφθούν με την προσωρινή διακοπή των αναστολέων του ΜΕΑ για τουλάχιστον 24 ώρες πριν τη θεραπεία, σε ασθενείς που απαιτούν τόσο χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ όσο και απευαισθητοποίηση.

*Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση LDL:*

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θειική δεξτράνη εκδήλωσαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή της αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ πριν από κάθε αφαίρεση.

*Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:*

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ., AN 69®) ενώ ταυτόχρονα λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης διαφορετικού είδους μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετικής κατηγορίας αντιυπερτασικού παράγοντα.

*Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, άλατα καλίου:*

Ο συνδυασμός περινδοπρίλης με καλιοσυντηριτικά διουρητικά ή άλατα καλίου συνήθως δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

*Κύηση:*

Δε θα πρέπει να ξεκινάει αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, πρέπει να αντικαθιστούν την αγωγή τους με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται σημαντική. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, αν απαιτείται, θα πρέπει να χορηγείται εναλλακτική αγωγή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

*Σχετικές με την ινδαπαμίδη:*

Σε περίπτωση ηπατικής βλάβης, τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση του διουρητικού πρέπει να διακόπτεται άμεσα.

*Φωτοευαισθησία:*

Περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί αντίδραση φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια της αγωγής, συνιστάται η διακοπή της αγωγής. Εάν κρίνεται απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται να προστατεύονται οι εκτεθειμένες στον ήλιο ή την τεχνητή ακτινοβολία UVA περιοχές.

*Προφυλάξεις για τη χρήση*

*Κοινές για την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη:*

*Νεφρική ανεπάρκεια*

Σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η θεραπεία αντενδείκνυται.

Σε ορισμένους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα εμφανή νεφρική βλάβη και για τους οποίους οι αιματολογικές εξετάσεις δείχνουν λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και ενδεχομένως να επαναληφθεί είτε σε μειωμένη δόση είτε με ένα από τα δύο συστατικά της.

Στους ασθενείς αυτούς, η συνήθης ιατρική παρακολούθηση περιλαμβάνει περιοδικό έλεγχο του καλίου και της κρεατινίνης, μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια ανά 2 μήνες κατά την περίοδο της θεραπείας συντήρησης. Νεφρική ανεπάρκεια έχει κυρίως αναφερθεί σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποθάλπουσα νεφρική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας.

Το φάρμακο συνήθως δεν συνιστάται σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης στένωσης νεφρικής αρτηρίας ή ενός μόνο λειτουργικού νεφρού.

*Υπόταση και διαταραχή του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών*

Υπάρχει κίνδυνος αιφνίδιας υπότασης παρουσία προϋπάρχουσας έλλειψης νατρίου (ιδιαίτερα σε άτομα με στένωση της νεφρικής αρτηρίας). Επομένως, τα κλινικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, που μπορεί να παρουσιασθούν με την ευκαιρία ενός παρεμβληθέντος επεισοδίου διάρροιας ή εμέτων, πρέπει να εξετάζονται συστηματικά. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά οι ηλεκτρολύτες στο πλάσμα.

Σημαντική υπόταση μπορεί να απαιτεί την ενδοφλέβια έγχυση ισοτονικού αλατούχου ορού. Παροδική υπόταση δεν αποτελεί αντένδειξη για τη συνέχιση της θεραπείας. Μετά την ικανοποιητική αποκατάσταση του όγκου του αίματος και της αρτηριακής πίεσης, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί είτε με μειωμένη δοσολογία είτε με ένα μόνο από τα συστατικά της.

*Επίπεδα καλίου*

Ο συνδυασμός περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης δεν αποκλείει την εμφάνιση υποκαλιαιμίας, κυρίως σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια. Όπως συμβαίνει με όλα τα αντιυπερτασικά που περιέχουν διουρητικό, πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.

*Έκδοχα:*

Το PRETERAX 4mg/1,25mg δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανεκτικότητας στην γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης.

*Σχετικές με την περινδοπρίλη:*

*Βήχας*

Βήχας ξηρός έχει αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Χαρακτηρίζεται από την επιμονή του αλλά και από την εξαφάνισή του με τη διακοπή της θεραπείας. Η ιατρογενής αιτιολογία πρέπει να εξετάζεται για το σύμπτωμα αυτό. Στην περίπτωση όπου εξακολουθεί να προτιμάται η χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση της θεραπείας.

*Παιδιά και έφηβοι:*

Η αποτελεσματικότητα και η ανοχή της περινδοπρίλης, μόνης ή σε συνδυασμό σε παιδιά και εφήβους, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

*Κίνδυνος αρτηριακής υπότασης και /ή νεφρικής ανεπάρκειας (σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, αποβολής ύδατος και ηλεκτρολυτών κλπ.)*

Σημαντική διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης παρατηρείται ιδιαίτερα όταν υπάρχει σημαντική αποβολή ύδατος και ηλεκτρολυτών (αυστηρή δίαιτα με περιορισμό του νατρίου ή παρατεταμένη διουρητική θεραπεία), σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση αρχικά χαμηλή, σε περίπτωση στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή κίρρωσης με ασκίτη και οίδημα.

Ο αποκλεισμός αυτού του συστήματος με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί κατά συνέπεια να προκαλέσει, κυρίως κατά την πρώτη λήψη και κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας, απότομη πτώση της πίεσης και / ή αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα, η οποία δηλώνει λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια.

Σε κάποιες περιπτώσεις, αυτή μπορεί να είναι οξεία κατά την εμφάνισή της, αν και σπάνια και με ποικίλο χρονικό διάστημα εμφάνισης.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία πρέπει επομένως να ξεκινάει με τη χαμηλότερη δόση και να αυξάνεται προοδευτικά.

*Ηλικιωμένοι*

Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας. Η αρχική δόση προσαρμόζεται στη συνέχεια ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης και ιδιαίτερα σε περίπτωση αποβολής ύδατος και ηλεκτρολυτών, ώστε να αποφεύγεται οποιαδήποτε απότομη εμφάνιση υπότασης.

*Άτομα με διεγνωσμένη αθηροσκλήρυνση*

Κίνδυνος υπότασης υπάρχει για όλους τους ασθενείς, αλλά ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να λαμβάνεται για ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή εγκεφαλική κυκλοφορική ανεπάρκεια, ξεκινώντας τη θεραπεία με χαμηλό δοσολογικό σχήμα.

*Νεφραγγειακή υπέρταση*

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νεφραγγειακής αρτηριακής υπέρτασης είναι η επαναγγείωση. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μπορεί να είναι χρήσιμοι σε ασθενείς που παρουσιάζουν νεφραγγειακή υπέρταση περιμένοντας τη διορθωτική επέμβαση ή όταν αυτή η επέμβαση δεν είναι δυνατή.

Εάν το PRETERAX 4mg/1,25mg χορηγείται σε ασθενείς με γνωστή ή υποψιαζόμενη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει σε νοσοκομείο με χαμηλή δόση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων καλίου καθώς ορισμένοι ασθενείς έχουν αναπτύξει λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που ήταν αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας.

*Άλλοι πληθυσμοί σε κίνδυνο:*

Στους ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (στάδιο IV) ή στους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς (αυθόρμητη τάση για αύξηση των επιπέδων καλίου), η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση και με χαμηλή αρχική δόση. Να μην διακόπτεται η θεραπεία με β-αποκλειστή σε υπερτασικούς ασθενείς με στεφανιαία ανεπάρκεια: ο αναστολέας του ΜΕΑ θα προστίθεται στο β-αποκλειστή.

*Διαβητικοί ασθενείς:*

Τα επίπεδα γλυκαιμίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε διαβητικούς ασθενείς που ακολουθούσαν προηγούμενα αγωγή με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα ή ινσουλίνη, δηλαδή κατά τον πρώτο μήνα αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ.

*Εθνολογικές διαφορές:*

Όπως και οι άλλοι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η περινδοπρίλη φαίνεται να είναι λιγότερη αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους απ’ ό,τι σε μη μαύρους, πιθανά λόγω υψηλότερου επιπολασμού καταστάσεων χαμηλής ρενίνης στον πληθυσμό μαύρων υπερτασικών.

*Χειρουργική επέμβαση / αναισθησία:*

Σε περίπτωση χορήγησης αναισθησίας και κυρίως όταν χρησιμοποιούνται αναισθητικά που μπορούν να προκαλέσουν υπόταση, είναι δυνατόν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης να προκαλέσουν υπόταση.

Επομένως, μία μέρα πριν την επέμβαση συνιστάται η διακοπή της θεραπείας, όταν είναι δυνατή, των μακράς διάρκειας δράσης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, όπως είναι η περινδοπρίλη.

*Αορτική στένωση ή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια*

Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

*Ηπατική ανεπάρκεια:*

Οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν σπάνια συνδεθεί με σύνδρομο που ξεκινάει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (ορισμένες φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, οι οποίοι εκδηλώνουν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, πρέπει να διακόπτουν τον αναστολέα του ΜΕΑ και να λαμβάνουν τη δέουσα ιατρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.8).

### *Υπερκαλιαιμία:*

Αυξήσεις του καλίου στον ορό έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (>70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη, παρεμβαλλόμενα επεισόδια, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια αντιρρόπησης, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμτερένη, ή αμιλορίδη), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο ή λήψη άλλων φαρμάκων που συνδέονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη). Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ενίοτε, μοιραίες αρρυθμίες. Εάν η ταυτόχρονη χρήση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται δέουσα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

*Σχετικές με την ινδαπαμίδη:*

*Ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών:*

*Επίπεδα νατρίου:*

Πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Όλα τα διουρητικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν μείωση των επιπέδων νατρίου, με σοβαρές επιπτώσεις ορισμένες φορές. Η μείωση των επιπέδων νατρίου ενδέχεται αρχικά να είναι ασυμπτωματική και ως εκ τούτου είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος. Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται συχνότερα σε ηλικιωμένους και κιρρωτικούς (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9).

*Επίπεδα καλίου::*

Η μείωση του καλίου που οδηγεί σε υποκαλιαιμία αποτελεί μείζονα κίνδυνο με τα θειαζιδικά διουρητικά και τα διουρητικά παρόμοιας δράσης. Ο κίνδυνος πρόκλησης χαμηλών επιπέδων καλίου (<3,4 mmol/l) πρέπει να προλαμβάνεται σε ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου όπως είναι οι ηλικιωμένοι και / ή οι υποσιτιζόμενοι, είτε ακολουθούν πολυφαρμακευτική αγωγή είτε όχι, οι κιρρωτικοί ασθενείς με οίδημα και ασκίτη, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η υποκαλιαιμία αυξάνει την καρδιακή τοξικότητα των καρδιακών γλυκοσιδών και τον κίνδυνο διαταραχών του ρυθμού.

Τα άτομα που εμφανίζουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, είτε συγγενούς είτε ιατρογενούς αιτιολογίας, αποτελούν επίσης ομάδα κινδύνου. Η υποκαλιαιμία, όπως και η βραδυκαρδία, δρα ως προδιαθεσικός παράγοντας που ευνοεί την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών και ειδικά κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), οι οποίες ενδεχομένως να είναι θανατηφόρες.

Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να γίνεται πιο συχνός έλεγχος του καλίου στο πλάσμα. Ο πρώτος προσδιορισμός του καλίου στο πλάσμα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Η διαπίστωση χαμηλών επιπέδων καλίου απαιτεί την αποκατάστασή της.

*Επίπεδα ασβεστίου:*

Τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι δυνατόν να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και να προκαλέσουν ελαφρά και παροδική αύξηση του ασβεστίου. Μία σημαντική αύξηση στα επίπεδα ασβεστίου στο πλάσμα μπορεί να οφείλεται σε μη διαγνωσμένο υπερπαραθυρεοειδισμό. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία πριν τον έλεγχο της παραθυρεοειδικής λειτουργίας.

*Γλυκόζη αίματος:*

Είναι σημαντικό για τους διαβητικούς να ελέγχουν τη γλυκόζη αίματος, κυρίως όταν τα επίπεδα καλίου είναι χαμηλά.

*Ουρικό οξύ:*

Σε ασθενείς με υπερουριχαιμία αυξάνεται η προδιάθεση για παροξυσμούς ουρικής αρθρίτιδας.

*Νεφρική λειτουργία και διουρητικά*

Τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι πλήρως αποτελεσματικά όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ελάχιστα διαταραγμένη (επίπεδα κρεατινίνης μικρότερα της τάξης των 25 mg/l, δηλ. 220 μmol/l για έναν ενήλικα). Σε ηλικιωμένα άτομα, η τιμή των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία, το βάρος και το φύλο του ασθενή, βάσει του τύπου του Cockroft:

clcr = (140 - ηλικία) x βάρος / 0,814 x επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα

όπου: η ηλικία εκφράζεται σε έτη,

το βάρος σε kg,

 επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα σε micromol/l.

O τύπος αυτός ισχύει για ηλικιωμένους άνδρες, ενώ για τις γυναίκες θα πρέπει το αποτέλεσμα να πολλαπλασιάζεται επί 0,85.

Η υπο-ογκαιμία, λόγω της απώλειας ύδατος και νατρίου που προκαλείται από το διουρητικό στην αρχή της θεραπείας, επιφέρει μείωση της σπειραματικής διήθησης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος. Αυτή η παροδική λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει καμιά επίπτωση σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μπορεί όμως να επιδεινώσει μία προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια.

*Αθλητές*

Οι αθλητές πρέπει να είναι ενήμεροι ότι το προϊόν αυτό περιέχει δραστική ουσία που μπορεί να προκαλέσει θετική αντίδραση στις δοκιμασίες που γίνονται κατά τον έλεγχο anti-doping.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*Κοινές για την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη:*

*Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση:*

Λίθιο: Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και της τοξικότητας κατά τη συγχορήγηση λιθίου και αναστολέων του ΜΕΑ. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τα επίπεδα λιθίου και να εντείνει τον κίνδυνο τοξικότητας του λιθίου με τους αναστολείς του ΜΕΑ. Η χρήση περινδοπρίλης σε συνδυασμό με ινδαπαμίδη με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά αν ο συνδυασμός κριθεί ότι είναι απαραίτητος, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα λιθίου στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή:*

* Βακλοφένη: Ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης. Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας και προσαρμογή της δοσολογίας του αντιυπερτασικού, εάν είναι απαραίτητο.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των υψηλών δόσεων ακετυλοσαλυκιλικού οξέος): η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλαδή ακετυλοσαλυκιλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δοσολογία, αναστολείς του COX-2 με εκλεκτικά ΜΣΑΦ φάρμακα) μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ φαρμάκων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και να αυξήσει το κάλιο του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πλημμελή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία μετά την έναρξη της ταυτόχρονης αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά.

*Ταυτόχρονη χορήγηση με κάποια προσοχή:*

* Αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά) του τύπου της ιμιπραμίνης, νευροληπτικά: Αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης και αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης (αθροιστική δράση).
* Κορτικοστεροειδή, τετρακοσακτίδη: Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης (κατακράτηση ύδατος και νατρίου από τα κορτικοστεροειδή).
* Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: η χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων με περινδοπρίλη/ινδαπαμίδη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

*Σχετικές με την περινδοπρίλη:*

*Δε συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση:*

* Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπιρονολακτόνη, τριαμτερένη, μόνα ή σε συνδυασμό), κάλιο (άλατα): οι αναστολείς του ΜΕΑ μετριάζουν την απώλεια καλίου που προκαλείται από το διουρητικό. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως σπιρονολακτόνη, τριαμτερένη ή αμιλορίδη, υποκατάστατα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές αυξήσεις του καλίου στον ορό (πιθανώς θανατηφόρες). Εάν η συγχορήγηση ενδείκνυται λόγω τεκμηριωμένης υποκαλιαιμίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού και με ΗΚΓ.

*Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή:*

* Αντιδιαβητικοί παράγοντες (ινσουλίνη, υπογλυκαιμικές σουλφοναμίδες):Έχουν αναφερθεί για την καπτοπρίλη και την εναλαπρίλη. Η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί να ενισχύσει την υπογλυκαιμική δράση στους διαβητικούς που ακολουθούν θεραπεία με ινσουλίνη ή υπογλυκαιμικές σουλφοναμίδες. Η πρόκληση υπογλυκαιμικών διαταραχών φαίνεται να αποτελεί εξαιρετική περίπτωση (βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη με αποτέλεσμα τη μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη).

*Ταυτόχρονη χορήγηση με κάποια προσοχή:*

* Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη: Η συγχορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.
* Αναισθητικά φάρμακα: Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων.
* Διουρητικά (θειαζιδικά ή διουρητικά της αγκύλης): Προηγούμενη θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου και τον κίνδυνο υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με περινδοπρίλη.
* Χρυσός: Νιτριτοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, εμετό και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενέσιμο χρυσό (sodium aurothiomalate) και ταυτόχρονη αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.

 *Σχετικές με την ινδαπαμίδη:*

*Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή:*

* Φάρμακα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes): Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η ινδαπαμίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), όπως είναι οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες κατηγορίας IA (κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη), οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες κατηγορίας III (αμιοδαρόνη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, βρετύλιο, σοταλόλη), κάποια νευροληπτικά (χρωροπρομαζίνη, κυαμεμαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, θειοριδαζίνη, τριφλουοπεραζίνη), βενζαμίδια (αμισουλπρίδη, σουλπρίδη, σουλτοπρίδη, τιαπρίδη), βουτυροφαινόνες (δροπεριδόλη, αλοπεριδόλη), άλλα νευροληπτικά (πιμοζίδη), άλλες ουσίες όπως είναι η μπεπριδίλη, σιζαπρίδη, διφεμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, βινκαμίνη IV, μεθαδόνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη. Πρόληψη των χαμηλών επιπέδων καλίου και αποκατάσταση αν απαιτείται: παρακολούθηση του διαστήματος QT.
* Φάρμακα που μειώνουν το κάλιο: αμφοτερικίνη B (ενδοφλέβια οδός), γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή (συστηματικής χορήγησης), τετρακοσακτίδη, διεγερτικά καθαρτικά: Αυξημένος κίνδυνος χαμηλών επιπέδων καλίου (αθροιστική δράση).

Παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και αποκατάσταση, εάν απαιτείται. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις θεραπείας με καρδιακές γλυκοσίδες. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μη διεγερτικά καθαρτικά.

* Καρδιακές γλυκοσίδες: Τα χαμηλά επίπεδα καλίου ευνοούν την τοξική δράση των καρδιακών γλυκοσιδών. Τα επίπεδα καλίου και το ηλεκτροκαρδιογράφημα θα πρέπει να παρακολουθούνται και η θεραπεία να επανεξετάζεται εάν απαιτείται.

*Ταυτόχρονη χορήγηση με κάποια προσοχή:*

* Mετφορμίνη: Γαλακτική οξέωση εξαιτίας της μετφορμίνης λόγω πιθανής λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας που συνδέεται με τη χορήγηση διουρητικών και ιδίως των δρώντων στην αγκύλη. Να μην χρησιμοποιείται μετφορμίνη όταν τα επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 15 mg/l (135 micromol/l) στους άνδρες και 12 mg/l (110 micromol/l) στις γυναίκες.
* Ιωδιούχα σκιαγραφικά: Σε περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από τα διουρητικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα κατά τη χρήση υψηλών δόσεων του ιωδιούχου προϊόντος. Συνιστάται η ενυδάτωση πριν τη χορήγηση του ιωδιούχου σκιαγραφικού προϊόντος.
* Άλατα ασβεστίου: Κίνδυνος υπερασβεστιαιμίας λόγω της μειωμένης απέκκρισης του ασβεστίου από τα ούρα.
* Κυκλοσπορίνη: Κίνδυνος αύξησης της κρεατινίνης στο πλάσμα, χωρίς μεταβολή των επιπέδων κυκλοσπορίνης στην κυκλοφορία ακόμα και όταν δεν υπάρχει μείωση ύδατος και νατρίου.

**4.6 Kύηση και γαλουχία**

Λόγω των επιδράσεων στην κύηση και τη γαλουχία των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού, το PRETERAX 4mg/1,25mg δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Το PRETERAX4mg/1,25mgαντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Το PRETERAX4mg/1,25mg αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Λαμβάνοντας υπ’ όψη το πόσο σημαντική είναι η συνέχιση της αγωγής από τη μητέρα πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακόπτεται η γαλουχία ή η θεραπεία με PRETERAX 4mg/1,25mg.

*Kύηση:*

*Σχετικά με την περινδοπρίλη:*

**Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ δε συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).**

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε συμπεράσματα. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, πρέπει να αντικαθιστούν την αγωγή τους με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται σημαντική. Όταν διαπιστώνεται κύηση, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, εάν χρειάζεται, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτιο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει ξεκινήσει από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Σχετικά με την ινδαπαμίδη:*

Η παρατεταμένη έκθεση σε θειαζίδη κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να μειώσει τον όγκο πλάσματος της μητέρας, καθώς και τη μητροπλακουντιαία κυκλοφορία του αίματος που μπορεί να προκαλέσει εμβρυο-πλακουντιαία ισχαιμία και επιβράδυνση της ανάπτυξης. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά υπογλυκαιμίας και θρομβοπενίας σε νεογνά μετά από βραχυπρόθεσμη έκθεση.

*Γαλουχία:*

Το PRETERAX 4mg/1,25mg αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

*Σχετικά με την περινδοπρίλη:*

Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της περινδοπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η περινδορπίλη δε συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή προώρων βρεφών.

*Σχετικά με την ινδαπαμίδη:*

Η ινδαπαμίδη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Η ινδαπαμίδη σχετίζεται στενά με τα θειαζιδικά διουρητικά τα οποία έχουν συνδεθεί, κατά τη γαλουχία, με μείωση ή ακόμα και καταστολή της παραγωγής γάλακτος. Μπορεί να εκδηλωθούν υπερευαισθησία στα σουλφοναμιδικά φάρμακα, υποκαλιαμία και πυρηνικός ίκτερος.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

*Σχετικά με την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη καθώς και με το PRETERAX 4mg/1,25mg*

Καμιά από τις δύο δραστικές ουσίες ούτε και το PRETERAX 4mg/1,25mg δεν επηρεάζουν την εγρήγορση, είναι όμως δυνατόν να παρατηρηθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς λόγω πτώσης της αρτηριακής πίεσης και ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας ή κατά το συνδυασμό με άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

Κατά συνέπεια, είναι δυνατόν να περιοριστεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η χορήγηση περινδοπρίλης αναστέλλει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και τείνει να μειώνει την απώλεια καλίου που προκαλείται από την ινδαπαμίδη. Το 4% των ασθενών που ακολουθούν αγωγή με PRETERAX 4mg/1,25mg,εμφανίζει υποκαλιαιμία (επίπεδα καλίου <3,4mmol/l).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της αγωγής, οι οποίες κατατάσσονται με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100, <1/10), όχι συχνές (≥1/1000, <1/100), σπάνιες (≥1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

*Πολύ σπάνιες :*

* Θρομβοπενία, λευκοπενία/ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία.
* Αναιμία (βλ. παράγραφο 4.4) έχει αναφερθεί με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, σε ιδιαίτερες περιπτώσεις (ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση νεφρού ή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

*Όχι συχνές:* διαταραχές της διάθεσης ή του ύπνου.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

*Συχνές:* Παραισθησία, κεφαλαλγία, εξασθένηση, αίσθημα ζάλης, ίλιγγος.

*Πολύ σπάνιες:* Σύγχυση.

*Μη γνωστές*: Συγκοπή

Οφθαλμικές διαταραχές:

*Συχνές:* Διαταραχή της όρασης.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

*Συχνές:* Εμβοές.

Αγγειακές διαταραχές:

*Συχνές:*Υπόταση, ορθοστατική ή όχι (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακές διαταραχές:

*Πολύ σπάνιες*: Αρρυθμία που περιλαμβάνει βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου πιθανά δευτερογενές λόγω της υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη γνωστές*: Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes – δυνητικά θανατηφόρων) (πιθανώς μοιραία) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

*Συχνές:* Έχει αναφερθεί ξηρός βήχας με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Χαρακτηρίζεται από την επιμονή του, καθώς και από την εξαφάνισή του με τη διακοπή της αγωγής. Η ιατρογενής αιτιολογία πρέπει να εξετάζεται παρουσία του συμπτώματος αυτού. Δύσπνοια.

*Όχι συχνές*: Βρογχόσπασμος.

*Πολύ σπάνιες*: Ηωζινοφιλική πνευμονία, ρινίτιδα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

*Συχνές:* Δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, ναυτία, επιγαστρικός πόνος, ανορεξία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσγευσία, δυσπεψία, διάρροια.

*Πολύ σπάνιες*: Παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

*Πολύ σπάνιες:* Ηπατίτιδα κυτταρολυτική ή χολοστατική (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη γνωστές*: Σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

*Συχνές:* Εξάνθημα, κνησμός*,* κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα.

*Όχι συχνές:*

- Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή / και του λάρυγγα, κνίδωση (βλ. παράγραφο 4.4).

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κυρίως δερματολογικές, σε άτομα με προδιάθεση για αλλεργικές και ασθματικές αντιδράσεις.

- Πορφύρα.

Πιθανή επιδείνωση προϋπάρχοντος οξέως διάχυτου ερυθηματώδους λύκου.

*Πολύ σπάνιες:*  πολύμορφο ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Steven Johnson.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4).

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος του συνδετικού ιστού και των οστών:*

*Συχνές:* κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

*Όχι συχνές*: Νεφρική ανεπάρκεια.

*Πολύ σπάνιες*: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

*Όχι συχνές*: Ανικανότητα.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

*Συχνές*: Εξασθένηση.

*Όχι συχνές*: Εφίδρωση.

*Έρευνες:*

*Μη γνωστές*:

* Επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
* Αύξηση των επιπέδων ουρικού οξέος στο πλάσμα και της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
* Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων
* Ελαφρά αύξηση της ουρίας και των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα, αναστρέψιμη με τη διακοπή της αγωγής. Η αύξηση αυτή είναι συχνότερη σε περιπτώσεις στένωσης νεφρικής αρτηρίας, αρτηριακής υπέρτασης που αντιμετωπίζεται με διουρητικά, νεφρικής ανεπάρκειας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Σπάνιες*: Υπερκαλιαιμία

*Μη γνωστές*:

* Μείωση καλίου με υποκαλιαιμία, ιδιαίτερα σοβαρή σε ορισμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).
* Αύξηση των επιπέδων καλίου, συνήθως παροδική.
* Υπονατριαιμία με υποογκαιμία που ευθύνονται για αφυδάτωση και ορθοστατική υπόταση.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Το πιθανότερο σύμπτωμα σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι η υπόταση, που συχνά συνδέεται με ναυτία, εμέτους, κράμπες, ζάλη, υπνηλία, καταστάσεις σύγχυσης, ολιγοουρία έως και ανουρία (λόγω υποογκαιμίας). Μπορούν επίσης να σημειωθούν διαταραχές του ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών (μειωμένα επίπεδα νατρίου, καλίου).

Τα άμεσα μέτρα συνίστανται στην ταχεία απομάκρυνση των προϊόντων με πλύση στομάχου και / ή χορήγηση ενεργού άνθρακα και στη συνέχεια αποκατάσταση της ισορροπίας ύδατος / ηλεκτρολυτών σε ειδικό κέντρο.

Εάν προκληθεί σημαντική υπόταση, αντιμετωπίζεται με τοποθέτηση του ασθενή σε ύπτια θέση, με το κεφάλι χαμηλά και, εάν είναι απαραίτητο, ενδοφλέβια έγχυση ισοτονικού χλωριούχου νατρίου ή με κάθε άλλο μέσον αύξησης της ογκαιμίας.

Η περινδοπριλάτη, δραστική μορφή της περινδοπρίλης, μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: περινδοπρίλη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09BA04

Το PRETERAX 4mg/1,25mg είναι συνδυασμός περινδοπρίλης ως άλας με tert-butylamine, που είναι ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ινδαπαμίδης, που είναι ένα χλωροσουλφοναμιδικό διουρητικό. Οι φαρμακολογικές του ιδιότητες είναι απόρροια καθενός από τα συστατικά του χωριστά, στις οποίες προστίθενται οι ιδιότητες που οφείλονται στην αθροιστική συνεργιστική δράση των δύο συνδυαζόμενων προϊόντων.

*Μηχανισμός φαρμακολογικής δράσης*

*Σχετικά με το PRETERAX* 4mg/1,25mg

To PRETERAX 4mg/1,25mg επιφέρει αρθροιστική συνεργία της αντιυπερτασικής δράσης των δύο συστατικών του.

*Σχετικά με την περινδοπρίλη:*

H περινδοπρίλη είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολέας ΜΕΑ), ο οποίος μετατρέπει την αγγειοτασίνη Ι σε αγγειοτασίνη ΙΙ, μια αγγειοσυσπαστική ουσία. Επιπλέον, το ένζυμο διεγείρει αφ' ενός την έκκριση αλδοστερόνης από τον επινεφρικό φλοιό, αφ' ετέρου τη διάσπαση της βραδυκινίνης, αγγειοδιασταλτικής ουσίας, σε αδρανή επταπεπτίδια.

Το αποτέλεσμα είναι:

* μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης,
* αύξηση της δραστικότητας της ρενίνης στο πλάσμα, καθώς η αλδοστερόνη δεν ασκεί πλέον αρνητική ανατροφοδότηση,
* μείωση των συνολικών περιφερειακών αντιστάσεων με εκλεκτική δράση σε μυϊκό και νεφρικό επίπεδο, χωρίς αυτή η πτώση να συνοδεύεται από κατακράτηση ύδατος και νατρίου ούτε αντανακλαστική ταχυκαρδία, σε χρόνια θεραπεία.

Η αντιυπερτασική δράση της περινδοπρίλης εκδηλώνεται και σε άτομα με χαμηλές ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις ρενίνης.

Η περινδοπρίλη δρα μέσω του ενεργού μεταβολίτη της, της περινδοπριλάτης, ενώ οι άλλοι μεταβολίτες είναι αδρανείς.

Η περινδοπρίλη μειώνει το καρδιακό έργο:

* μέσω αγγειοδιασταλτικής δράσης στις φλέβες, κατά πάσα πιθανότητα οφειλόμενη στη μετατροπή του μεταβολισμού των προσταγλανδινών: μείωση του προφορτίου,
* μέσω μείωσης των συνολικών περιφερειακών αντιστάσεων: μείωση του μεταφορτίου,

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έδειξαν:

* μείωση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας,
* μείωση των συνολικών περιφερειακών αγγειακών αντιστάσεων,
* αύξηση της καρδιακής παροχής και βελτίωση του καρδιακού δείκτη,
* αύξηση της αιματικής ροής στους μύες.

Οι δοκιμασίες κόπωσης βελτιώνονται επίσης.

*Σχετικά με την ινδαπαμίδη:*

H ινδαπαμίδη είναι σουλφοναμιδικό παράγωγο με ένα ινδολικό δακτύλιο, που ανήκει από φαρμακολογικής άποψης στην οικογένεια των θειαζιδικών διουρητικών και το οποίο δρα αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του νατρίου στο επίπεδο του φλοιώδους τμήματος αραίωσης. Αυξάνει την απέκκριση από τα ούρα του νατρίου και των χλωριούχων ενώσεων και σε μικρότερο βαθμό του καλίου και του μαγνησίου, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διούρηση και ασκώντας αντιυπερτασική δράση.

*Χαρακτηριστικά της αντιυπερτασικής δράσης*

*Σχετικά με το PRETERAX* 4mg/1,25mg*:*

Στον υπερτασικό, ανεξαρτήτως ηλικίας, το PRETERAX 4mg/1,25mg ασκεί δοσοεξαρτώμενη αντιυπερτασική δράση στη διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, σε ύπτια και όρθια θέση. Η αντιυπερτασική αυτή δράση διαρκεί 24 ώρες. Η πτώση της πίεσης επιτυγχάνεται σε λιγότερο από ένα μήνα, χωρίς ταχεία ανοσοποίηση. H διακοπή της θεραπείας δεν συνοδεύεται από υποτροπή (rebound). Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, η ταυτόχρονη χορήγηση περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης άσκησε αντιυπερτασική δράση συνεργικού τύπου σε σχέση με τη δράση του κάθε ενός προϊόντος χωριστά.

Η PICXEL, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δραστική ελεγχόμενη μελέτη, αξιολόγησε ηχοκαρδιογραφικά την επίδραση του συνδυασμού περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης στην ΥΑΚ, έναντι της μονοθεραπείας με εναλαπρίλη.

Στην PICXEL, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΥΑΚ (που ορίζεται με τιμή του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας [ΔΜΑΚ] > 120 g/m2 στους άνδρες και > 100 g/m2 στις γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε περινδοπρίλη 2 mg/ινδαπαμίδη 0,625 mg είτε εναλαπρίλη 10 mg μία φορά την ημέρα για διάστημα ενός έτους. Η δόση προσαρμόστηκε ανάλογα με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, έως 8 mg περινδοπρίλης και 2,5 mg ινδαπαμίδης ή έως 40 mg εναλαπρίλης, μία φορά την ημέρα. Μόνο το 34% των ατόμων συνέχισαν την αγωγή με περινδοπρίλη 2 mg / ινδαπαμίδη 0,625 mg (έναντι 20% με εναλαπρίλη 10 mg).

Στο τέλος της θεραπείας, o ΔΜΑΚ είχε μειωθεί σημαντικά περισσότερο στην ομάδα περινδοπρίλης / ινδαπαμίδης (-10,1 g/m2) απ’ ό,τι στην ομάδα της εναλαπρίλης (-1,1 g/m2), σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Η μεταξύ των ομάδων διαφορά ως προς τη μεταβολή του ΔΜΑΚ ήταν -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Καλύτερη επίδραση στο ΔΜΑΚ επιτεύχθηκε με τις υψηλότερες δόσεις περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης παρά με τα εγκεκριμένα PRETERAX 2mg/0,625mg και PRETERAX 4mg/1,25mg.

Αναφορικά με την αρτηριακή πίεση, οι υπολογιζόμενες μέσες διαφορές μεταξύ των ομάδων στον τυχαιοποιημένο πληθυσμό ήταν -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p<0,0001) για τη συστολική αρτηριακή πίεση και -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p=0,0004) για τη διαστολική αρτηριακή πίεση, αντίστοιχα, υπέρ της ομάδας περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης.

*Σχετικά με την περινδοπρίλη:*

Η περινδοπρίλη είναι δραστική σε όλα τα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης: ελαφριάς έως μέτριας ή σοβαρής. Παρατηρείται μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση.

Η μέγιστη αντιυπερτασική δράση μετά από εφ’ άπαξ χορήγηση αυτής σημειώνεται μεταξύ 4 και 6 ωρών από τη λήψη και διατηρείται για 24 ώρες.

Η υπολειπόμενη αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου στις 24 ώρες είναι υψηλή, περίπου 80%.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα στον 1ο μήνα θεραπείας και διατηρείται χωρίς ταχεία ανοσοποίηση.

Η διακοπή της θεραπείας δεν συνοδεύεται από υποτροπή (rebound) της αρτηριακής υπέρτασης.

Η περινδοπρίλη διαθέτει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και ιδιότητες αποκατάστασης της ελαστικότητας των μεγάλων αρτηριακών κλάδων, διορθώνει ιστομορφομετρικές αλλαγές στις αρτηρίες αντίστασης ενώ προκαλεί μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Εάν υπάρχει ανάγκη, η προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού ασκεί συνεργική δράση.

Ο συνδυασμός αναστολέα του ΜΕΑ με θειαζιδικό διουρητικό μειώνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που προκαλείται από το διουρητικό.

*Σχετικά με την ινδαπαμίδη:*

Η ινδαπαμίδη, σε μονοθεραπεία, ασκεί αντιυπερτασική δράση που διαρκεί 24 ώρες. Η δράση αυτή ήταν εμφανής σε δόσεις στις οποίες δεν εκδηλώνονται παρά ελάχιστα οι διουρητικές της ιδιότητες.

Η αντιυπερτασική δράση της ινδαπαμίδης οφείλεται σε βελτίωση της αρτηριακής διατασιμότητας και μείωση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων και των περιφερικών αντιστάσεων των αρτηριδίων.

Η ινδαπαμίδη μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Πάνω από ένα όριο αύξησης της δόσης των θειαζιδικών και παρόμοιας δράσης διουρητικών, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα σταθεροποιείται, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξακολουθούν να αυξάνονται. Σε περίπτωση μη αποτελεσματικότητας της θεραπείας, η δόση δεν πρέπει να αυξάνεται.

Έχει επιπλέον αποδειχθεί ότι η ινδαπαμίδη στον υπερτασικό ασθενή, βραχυπρόθεσμα, μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα:

* δεν επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων: τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης και HDL χοληστερόλης,
* δεν επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων, ακόμα και σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Σχετικές με το PRETERAX* 4mg/1,25mg*:*

Η συγχορήγηση περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης δεν μεταβάλλει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους τους σε σχέση με την ξεχωριστή λήψη τους.

*Σχετικές με την περινδοπρίλη:*

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η απορρόφηση της περινδοπρίλης είναι ταχεία και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης είναι 1 ώρα.

Η περινδοπρίλη είναι προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ως περινδοπριλάτη, που είναι ο δραστικός μεταβολίτης. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι ανενεργοί. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα, η perindopril tert-butylamine salt πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε μία μεμονωμένη ημερήσια δόση, το πρωί πριν το φαγητό.

Έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 l/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση της περινδοπριλάτης με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά πλασματικά επίπεδα να επιτυχγάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Η προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη νεφρική ανεπάρκεια είναι επιθυμητό να γίνεται ανάλογα με το βαθμό της ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης).

Η απομάκρυνση της περινδοπρίλης με αιμοκάθαρση είναι 70 ml/min.

Στους κιρρωτικούς ασθενείς, η κινητική της περινδοπρίλης μεταβάλλεται: η ηπατική κάθαρση του αρχικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Εντούτοις, η ποσότητα σχηματιζόμενης περινδοπριλάτης δεν μειώνεται κι έτσι δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Σχετικές με την ινδαπαμίδη:*

Η ινδαπαμίδη απορροφάται ταχέως και πλήρως από την πεπτική οδό. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα στον άνθρωπο επιτυγχάνεται περίπου μία ώρα μετά την από του στόματος λήψη του προϊόντος. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 79%.

Η ημιπερίοδος απομάκρυνσης είναι μεταξύ 14 και 24 ωρών (18 ώρες κατά μέσο όρο). Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν προκαλεί συσσώρευση. Η απομάκρυνση γίνεται κυρίως από τα ούρα (70% της δόσης) και από τα κόπρανα (22%) με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν μεταβάλλονται στον ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το PRETERAX 4mg/1,25mg έχει ελαφρά υψηλότερη τοξικότητα από αυτήν των συστατικών του. Οι νεφρικές εκδηλώσεις δεν φαίνεται να ενεργοποιούνται στον αρουραίο. Ωστόσο, ο συνδυασμός φανερώνει γαστρεντερική τοξικότητα στο σκύλο και αυξημένη τοξική δράση κατά την κυοφορία, στον αρουραίο (σε σχέση με την περινδοπρίλη).

Ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται σε επίπεδα δόσεων πολύ που αντιστοιχούν σε ευρύτατα περιθώρια ασφάλειας σε σύγκριση με τις θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται. Προκλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χωριστά με την περινδοπρίλη και την ινδαπαμίδη, δεν έδειξαν γενοτοξική, καρκινογόνο ή τερατογόνο δράση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο (E470B)

Κολλοειδές υδρόφοβο πυρίτιο

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

 Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30οC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ή 500 δισκία σε κυψέλες (blister PVC/αλουμινίου).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος

152 31 Χαλάνδρι

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Ιανουαρίου1999

 Ημερομηνία ανανέωσης: 14 Νοεμβρίου 2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣHΣ**

**Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**{ΚΟΥΤΙ}**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PRETERAX 4mg/1,25mg δισκία

perindopril tert-butylamine/indapamide

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα δισκίο περιέχει 3,338 mg perindopril που αντιστοιχεί σε 4 mg perindopril tert-butylamine και 1,25 mg indapamide.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 δισκία

20 δισκία

28 δισκία

30 δισκία

50 δισκία

56 δισκία

60 δισκία

90 δισκία

100 δισκία

500 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30ο C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος

152 31 Χαλάνδρι

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

PRETERAX 4mg/1,25mg

|  |
| --- |
| **ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**  |

|  |
| --- |
| **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** |

PRETERAX 4mg/1,25mg δισκία

perindopril tert-butylamine/indapamide

|  |
| --- |
| **2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** |

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

|  |
| --- |
| **3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ** |

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

**ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ**

**PRETERAX 4mg/1,25mg δισκία**

perindopril tert-butylamine/indapamide

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.

- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.

- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1 Τι είναι το PRETERAX 4mg/1,25mgκαι ποια είναι η χρήση του

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το PRETERAX 4mg/1,25mg

3 Πώς να πάρετε το PRETERAX 4mg/1,25mg

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

5 Πώς να φυλάσσεται το PRETERAX 4mg/1,25mg

6. Λοιπές πληροφορίες

**1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ PRETERAX 4mg/1,25mg ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ**

**Τι είναι το PRETERAX 4mg/1,25mg;**

Το PRETERAX 4mg/1,25mg είναι ένας συνδυασμός δυο δραστικών συστατικών, της περινδοπρίλης και της ινδαπαμίδης. Είναι ένα αντιυπερτασικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση).

**Ποια είναι η χρήση του PRETERAX 4mg/1,25mg;**

Η περινδοπρίλη ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που λέγονται αναστολείς του ΜΕΑ. Αυτά δρουν διευρύνοντας τα αιμοφόρα αγγεία, πράγμα που διευκολύνει την καρδιά σας να αντλεί αίμα μέσω αυτών. Η ινδαπαμίδη είναι διουρητικό. Τα διουρητικά αυξάνουν την ποσότητα ούρων που παράγονται από τους νεφρούς. Ωστόσο η ινδαπαμίδη διαφέρει από άλλα διουρητικά, καθώς προκαλεί μόνο ελαφρά αύξηση της ποσότητας ούρων που παράγονται. Κάθε ένα από τα δραστικά συστατικά μειώνει την αρτηριακή πίεση και τα δύο μαζί συνεργάζονται για τη ρύθμιση της αρτηριακής σας πίεσης.

**2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ PRETERAX 4mg/1,25mg**

**Μην πάρετε το PRETERAX 4mg/1,25mg**

* σε περίπτωση αλλεργίας στην περινδοπρίλη ή σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του ΜΕΑ, ή στην ινδαπαμίδη ή σε οποιεσδήποτε άλλες σουλφοναμίδες, ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του PRETERAX 4mg/1,25mg
* σε περίπτωση που έχετε εκδηλώσει συμπτώματα, όπως συριγμό, πρήξιμο του προσώπου ή της γλώσσας, έντονο κνησμό ή σοβαρά δερματικά εξανθήματα, με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ ή εάν εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας είχε αυτά τα συμπτώματα κάτω από οποιεσδήποτε άλλες συνθήκες (πάθηση που ονομάζεται αγγειοοίδημα),
* σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο ή από μία πάθηση που λέγεται ηπατική εγκεφαλοπάθεια (εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου),
* σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρή νεφρική νόσο ή εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση,
* έαν έχετε χαμηλά ή υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα,
* σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για μη θεραπευόμενη μη αντισταθμιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια (σοβαρή κατακράτηση ύδατος, δυσκολία στην αναπνοή),
* σε περίπτωση που είστε έγκυος άνω των 3 μηνών (είναι επίσης προτιμότερο να αποφεύγετε το PRETERAX 4mg/1,25mg στην αρχή της εγκυμοσύνης- βλ. “Κύηση και γαλουχία”),
* σε περίπτωση που θηλάζετε.

**Προσέξτε ιδιαίτερα με το PRETERAX 4mg/1,25mg**

Εάν ισχύει κάτι από τα ακόλουθα για εσάς, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το PRETERAX 4mg/1,25mg:

* σε περίπτωση που έχετε αορτική στένωση (στένωση του κυρίου αιμοφόρου αγγείου που ξεκινά από την καρδιά) ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (πάθηση του καρδιακού μυός) ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας (στένωση της αρτηρίας που τροφοδοτεί το νεφρό με αίμα),
* σε περίπτωση που έχετε άλλα καρδιακά προβλήματα ή προβλήματα με τα νεφρά σας,
* σε περίπτωση που έχετε ηπατικά προβλήματα,
* σε περίπτωση που υποφέρετε από νόσο του κολλαγόνου (δερματική πάθηση) όπως είναι ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος ή σκληρόδερμα,
* σε περίπτωση που έχετε αθηροσκλήρυνση (σκλήρυνση αρτηριών),
* σε περίπτωση που υποφέρετε από υπερπαραθυρεοειδισμό (υπερδραστηριότητα του παραθυροειδούς αδένα),
* σε περίπτωση που υποφέρετε από ουρική αρθρίτιδα,
* σε περίπτωση που έχετε διαβήτη,
* σε περίπτωση που ακολουθείτε δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης άλατος ή εάν χρησιμοποιείτε υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο,
* σε περίπτωση που παίρνετε λίθιο ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπιρονολακτόνη, τριαμτερένη) καθώς η χρήση τους μαζί με PRETERAX 4mg/1,25mg πρέπει να αποφεύγεται (βλ. “Λήψη άλλων φαρμάκων”).

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το PRETERAX 4mg/1,25mg δεν συνιστάται στις αρχές της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε πάνω από 3 μηνών έγκυος, γιατί μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας, εάν το χρησιμοποιήσετε κατά το στάδιο αυτό (βλ. “Κύηση και θηλασμός”).

Όταν λαμβάνετε PRETERAX 4mg/1,25mg, πρέπει επίσης να ενημερώνετε το γιατρό σας ή το ιατρικό προσωπικό:

1. σε περίπτωση που πρόκειται να υποβληθείτε σε αναισθησία και / ή χειρουργική επέμβαση,
2. σε περίπτωση που πρόσφατα παρουσιάσατε διάρροια ή έμετο, εάν είστε αφυδατωμένος,
3. σε περίπτωση που πρόκειται να υποβληθείτε σε αιμοκάθαρση ή σε αφαίρεση της LDL (που σημαίνει απομάκρυνση της χοληστερόλης από το αίμα σας με βοήθεια μηχανήματος),
4. σε περίπτωση που πρόκειται να ακολουθήσετε θεραπεία για να γίνετε λιγότερο ευαίσθητοι στις επιδράσεις αλλεργίας σε τσιμπήματα μελισσών ή σφηκών,
5. σε περίπτωση που πρέπει να υποβληθείτε σε ιατρική εξέταση που απαιτεί έγχυση ιωδιούχου σκιαγραφικού παράγοντα (ουσία που κάνει όργανα όπως τους νεφρούς ή το στομάχι ορατά σε ακτινογραφία)

Οι αθλητές θα πρέπει να γνωρίζουν ότι το PRETERAX 4mg/1,25mg περιέχει ένα δραστικό συστατικό (ινδαπαμίδη) που μπορεί να προκαλέσει θετικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες ελέγχου anti-doping.

Το PRETERAX4mg/1,25mg δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.

**Λήψη άλλων φαρμάκων**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Πρέπει να αποφεύγετε τη χρήση του PRETERAX 4mg/1,25mg μαζί με:

* λίθιο (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
* καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπιρονολακτόνη, τριαμτερένη), άλατα καλίου.

Η θεραπεία με PRETERAX 4mg/1,25mg μπορεί να επηρεαστεί από άλλα φάρμακα. Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, γιατί μπορεί να απαιτείται ειδική μέριμνα:

* άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης,
* προκαϊναμίδη (για τη θεραπεία των αρρυθμιών),
* αλλοπουρινόλη (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας),
* τερφεναδίνη ή αστεμιζόλη (αντιισταμινικά για πυρετό εκ χόρτου ή αλλεργίες),
* κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων συμπεριλαμβανομένου του σοβαρού άσθματος και της ρευματοειδούς αθρίτιδας,
* ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών ή μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης για την πρόληψη της απόρριψης (π.χ. κυκλοσπορίνη),
* φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου,
* ενέσιμη ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικό),
* αλοφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένων τύπων ελονοσίας),
* πενταμιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονίας),
* ενέσιμος χρυσός (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς πολυαρθρίτιδας)
* βινκαμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωματικών γνωστικών διαταραχών των ηλικιωμένων συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μνήμης),
* μπεπριδίλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης),
* φάρμακα που χρησιμοποιούνται για προβλήματα καρδιακών αρρυθμιών (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη),
* διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες (για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων),
* βακλοφένη (για τη θεραπεία μυϊκής δυσκαμψίας που εκδηλώνεται σε παθήσεις όπως η πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας),
* φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη όπως ινσουλίνη ή μετφορμίνη,
* ασβέστιο συμπεριλαμβανομένων συμπληρωμάτων ασβεστίου,
* διεγερτικά καθαρτικά (π.χ. σέννα),
* μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. ιβουπροφένη) ή υψηλές δόσεις σαλικυλικών (π.χ ασπιρίνη),
* ενέσιμη αμφοτερικίνη B (για την αντιμετώπιση σοβαρών μυκητιάσεων),
* φάρμακα για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών όπως κατάθλιψη, άγχος, σχιζοφρένεια (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά (όπως αμισουλπρίδη, σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, τιαπρίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)),
* τετρακοσακτίδη (για τη θεραπεία της νόσου του Crohn).

**Λήψη του PRETERAX 4mg/1,25mg με τροφές και ποτά**

Είναι προτιμότερο να παίρνετε το PRETERAX 4mg/1,25mg πριν από το φαγητό.

**Κύηση και θηλασμός**

**Κύηση**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή πρόκειται να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας κανονικά θα σας συμβουλεύσει να διακόψετε το PRETERAX 4mg/1,25mg πριν μείνετε έγκυος ή αμέσως μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος και θα σας συμβουλεύσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί για το PRETERAX 4mg/1,25mg.

To PRETERAX 4mg/1,25mg δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται μετά τους πρώτους 3 μήνες της εγκυμοσύνης, γιατί μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας, εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

**Θηλασμός**

Δεν πρέπει να πάρετε το PRETERAX 4mg/1,25mg εάν θηλάζετε.

Ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να ξεκινήσετε να θηλάζετε.

Επισκεφθείτε αμέσως το γιατρό σας.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το PRETERAX 4mg/1,25mg συνήθως δεν επηρεάζει την εγρήγορση, αλλά σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να εκδηλωθούν διάφορες αντιδράσεις, όπως ζάλη ή αδυναμία, που σχετίζονται με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Εάν επηρεάζεστε κατ΄αυτό τον τρόπο, μπορεί να μειωθεί η ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

**Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του PRETERAX 4mg/1,25mg**

Το PRETERAX 4mg/1,25mg περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

**3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ PRETERAX 4mg/1,25mg**

Πάντοτε να παίρνετε το PRETERAX 4mg/1,25mg αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να τροποποιήσει το δοσολογικό σας σχήμα εάν πάσχετε από νεφρική ανεπάρκεια. Πάρτε το δισκίο σας κατά προτίμιση το πρωί και πριν το φαγητό. Να καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PRETERAX 4mg/1,25mg από την κανονική**

Εάν πάρετε υπερβολικά πολλά δισκία, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο άμεσα. Η πιθανότερη επίδραση σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι η χαμηλή αρτηριακή πίεση. Εάν παρουσιαστεί έντονα χαμηλή αρτηριακή πίεση (συμπτώματα όπως ζάλη ή τάση για λυποθυμία), μπορεί να σας βοηθήσει το να ξαπλώσετε με τα πόδια υπερυψωμένα.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PRETERAX 4mg/1,25mg**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το φάρμακό σας καθημερινά, αφού η τακτική θεραπεία έχει καλύτερο αποτέλεσμα. Ωστόσο, εάν ξεχάσατε να πάρετε μια δόση PRETERAX 4mg/1,25mg, πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το PRETERAX 4mg/1,25mg**

Καθώς η θεραπεία για την υψηλή αρτηριακή πίεση είναι συνήθως ισόβια, θα πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας πριν διακόψετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το PRETERAX 4mg/1,25mg μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Εάν εκδηλωθεί κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα, διακόψτε την θεραπεία αμέσως και ενημερώστε άμεσα το γιατρό σας:**

* πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή,
* σοβαρή ζάλη ή τάση για λιποθυμία,
* ασυνήθιστα γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός.

Με φθίνουσα σειρά συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδειλώνονται μπορεί να περιλαμβάνουν:

* Συχνές (εκδηλώνονται σε λιγότερους από 1 στους 10 χρήστες, αλλά σε περισσότερους από 1 στους 100 χρήστες): πονοκέφαλος, αίσθημα ζάλης, ίλιγγος, μυρμήγκιασμα, διαταραχές της όρασης, εμβοές (αίσθημα θορύβων στα αυτιά), ελαφρύς πονοκέφαλος λόγω χαμηλής αρτηριακής πίεσης, βήχας, λαχάνιασμα, γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, επιγαστρικός πόνος, ανορεξία, έμετος, κοιλιακός πόνος, διαταραχές της γεύσης, ξηροστομία, δυσπεψία ή δυσκολία στην πέψη, διάρροια, δυσκοιλιότητα), αλλεργικές αντιδράσεις (όπως δερματικά εξανθήματα, κνησμός), κράμπες, αίσθημα κόπωσης.
* Όχι συχνές (εκδηλώνονται σε λιγότερους από 1 στους 100 χρήστες, αλλά σε περισσότερους από 1 στους 1000 χρήστες): διαταραχές της διάθεσης, διαταραχές του ύπνου, βρογχόσπασμος (σφίξιμο στο στήθος, συριγμός και λαχάνιασμα), αγγειοοίδημα (συμπτώματα όπως συριγμός, πρήξιμο του προσώπου ή της γλώσσας), κνίδωση, πορφύρα (κόκκινες κηλίδες στο δέρμα), νεφρικά προβλήματα, ανικανότητα, εφίδρωση.
* Πολύ σπάνιες (εκδηλώνονται σε λιγότερους από 1 στους 10.000 χρήστες): σύγχυση, καρδιαγγειακές διαταραχές (ακανόνιστος καρδιακός παλμός, στηθάγχη, καρδιακή προσβολή), ηωσινοφιλική πνευμονία (σπάνιο είδος πνευμονίας), ρινίτιδα (φραγμένη μύτη ή καταρροή), σοβαρές δερματικές εκδηλώσεις όπως πολύμορφο ερύθημα. Εάν υποφέρετε από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (είδος νόσου του κολλαγόνου), μπορεί να χειροτερέψει. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (μεταβολήτης όψης του δέρματος) μετά από έκθεση στον ήλιο ή σε τεχνητή ακτινοβολία UVA.
* Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από διαθέσιμα δεδομένα): λιποθυμία, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός απειλητικός για τη ζωή (*Torsade de Pointes*), μη φυσιολογικό ΗΚΓ, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Μπορεί να εκδηλωθούν διαταραχές στο αίμα, στους νεφρούς, στο ήπαρ ή στο πάγκρεας και μεταβολές στις εργαστηριακές παραμέτρους (εξετάσεις αίματος). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας δώσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει την κατάστασή σας.

Σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (προβλήματα ήπατος), υπάρχει η πιθανότητα εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου).

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

**5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ PRETERAX 4mg/1,25mg**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το PRETERAX 4mg/1,25mgμετά την ημερομηνία λήξεως που εμφανίζεται πάνω στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30ο C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**Τι περιέχει το PRETERAX 4mg/1,25mg**

* Οι δραστικές ουσίες είναι η perindopril (περινδοπρίλη) tert-butylamine και η indapamide (ινδαπαμίδη). Ένα δισκίο περιέχει 4 mg perindopril tert-butylamine (που αντιστοιχεί σε 3,338 mg περινδοπρίλης) και 1,25 mg indapamide.

Τα άλλα συστατικά του δισκίου είναι: μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο (E470B), κολλοειδές υδρόφοβο πυρίτιο και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.

**Εμφάνιση του PRETERAX 4mg/1,25mg και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα δισκία PRETERAX 4mg/1,25mg είναι λευκά, επιμήκη δισκία. Ένα δισκίο περιέχει 4 mg perindopril tert-butylamine και 1,25 mg indapamide.

Τα δισκία διατίθενται σε περιέκτες των 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ή 500 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός**

**Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος

152 31 Χαλάνδρι

Τηλ.: 210 9391000

**Παραγωγός**

Les Laboratoires Servier Industrie

905 route de Saran

45520 Gidy

Γαλλία

και

Servier (Ireland) Industries Ltd

Gorey Road

Arklow - Co. Wicklow

Ιρλανδία

και

Laboratorios Servier S.L. (Μόνο για την ισπανική αγορά)

Avda de los Madroños 33

28043 Madrid

Ισπανία

**Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι εγκεκριμένο στα Κράτη Μέλη του ΕΟΧ με τις ακόλουθες ονομασίες:**

|  |  |
| --- | --- |
| Αυστρία | BI PRETERAX |
| Βέλγιο | BI PRETERAX |
| Κύπρος | PRETERAX 4/1,25 |
| Δημοκρατία της Τσεχίας | COVEREX COMBI 4mg/1.25mg |
| Δανία | DOMANION COMP |
| Εσθονία | NOLIPREL FORTE  |
| Φινλανδία | ACERTIL COMP  |
| Γαλλία | PRETERIAN 4mg/1.25mg |
| Γερμανία | BI PRETERAX 4mg/1.25mg tabletten |
| Ελλάδα | PRETERAX 4 mg/1,25 mg |
| Ουγγαρία | PRETANIX KOMB  |
| Ιρλανδία | BI PRETERAX 4 MG/1.25MG TABLETS |
| Ιταλία | PRETERAX FORTE |
| Λιθουανία | NOLIPREL FORTE |
| Λουξεμβούργο | COVERSYL PLUS |
| Μάλτα | COVERSYL PLUS |
| Ολλανδία | PRETERAX 4/1,25mg |
| Πορτογαλία | BI PRETERAX |
| Σλοβακία | Noliprel forte |
| Σλοβενία | NOLIPREL FORTE 4MG/1.25mg tablete |
| Ισπανία | Bipreterax 4 mg/1,25 mg comprimidos |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών εγκρίθηκε για τελευταία φορά τον (ΜΜ/ΧΧΧΧ)**

Τρόπος διάθεσης: με ιατρική συνταγή