

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki

### 2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 3,34 mg peryndoprylu oraz 1,25 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Każda tabletkę zawiera 67,48 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Podłużne, białe, lekko dwuwypukłe tabletkę ze ściętymi krawędziami

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których monoterapia peryndoprylem nie pozwala uzyskać prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Jeżeli to możliwe, należy dostosować dawkę poszczególnych substancji czynnych podawanych w oddzielnych produktach, aby określić dawki skuteczne dla danego pacjenta.

Produkt leczniczy Co-Prenessa o mocy 4 mg+1,25 mg należy stosować, gdy ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Co-Prenessa o mocy 2 mg+0,625 mg (jeżeli dotyczy).

Jeżeli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem leczniczym Co-Prenessa o mocy 4 mg+1,25 mg.

Zazwyczaj stosowana dawka produktu leczniczego Co-Prenessa to jedna tabletkę o mocy 4 mg+1,25 mg na dobę, przyjmowana najlepiej rano i przed posiłkiem.

##### Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

Produkt leczniczy Co-Prenessa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) maksymalna dawka dobową peryndoprylu nie powinna przekraczać 2 mg. Zatem, zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiednio małej dawki dwóch leków zawierających każdą z substancji czynnych oddzielnie.

Jeżeli wartość klirensu kreatyniny jest większa niż 60 ml/min, dostosowywanie dawki nie jest konieczne.

Ocena stanu pacjenta powinna obejmować częste oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi (np. co drugi miesiąc).

#### Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

Stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane.

W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby dostosowywanie dawki nie jest konieczne.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Co-Prenessa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpocząć w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi oraz czynności nerek.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony do podawania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

#### **Związane z peryndoprylem:**

- Nadwrażliwość na peryndopryl oraz na inne inhibitory ACE;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego) związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE (patrz punkt 4.4);
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Prenessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedną nerkę (patrz punkt 4.4).

#### **Związane z indapamidem:**

- Nadwrażliwość na indapamid lub inne sulfonamidy;
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$ );
- Encefalopatia wątrobowa;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Hipokaliemia.

#### **Związane z peryndoprylem i indapamidem:**

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na niedostateczne doświadczenie terapeutyczne nie należy stosować produktu leczniczego Co-Prenessa u:

- Pacjentów poddawanych dializoterapii;
- Pacjentów z nieleczonej, niewyrównanej niewydolnością serca.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

## Specjalne ostrzeżenia

### *Lit*

Nie zaleca się stosowania litu w skojarzeniu z peryndoprylem i indapamidem (patrz punkt 4.5).

## Związane z peryndoprylem

### *Neutropenia / agranulocytoza / małopłytkowość/niedokrwistość*

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o wystąpieniu neutropenii lub agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników powodujących powikłania, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, u których stosuje się leczenie lekiem immunosupresyjnym, leczenie allopurynolem lub prokainamidem, lub u których występują połączone czynniki powodujące powikłania, zwłaszcza jeśli występowało wcześniej zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne infekcje, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną terapię antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, doradza się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek, a pacjentów należy poinformować o zgłaszaniu jakichkolwiek objawów infekcji (np. ból gardła, gorączka) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

### *Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy*

U pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym peryndopryl rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Może on wystąpić w każdym okresie leczenia. W razie wystąpienia takich objawów leczenie należy natychmiast przerwać, a pacjenta należy obserwować, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg ustępuje zwykle samoistnie, leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy w obrębie krtani może prowadzić do zgonu pacjenta. W przypadkach zajęcia języka, głośni lub krtani, może on powodować niedrożność dróg oddechowych. Należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny 1:1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) metody podtrzymujące drożność dróg oddechowych.

Obrzęk naczynioruchowy występuje częściej u pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE niż u pacjentów innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nawet niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE, mogą wykazywać zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit. U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie był on poprzedzony obrzękiem twarzy a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit powinien być uwzględniany w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki perindoprylu. Nie rozpoczynać leczenia perindoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń), patrz punkt 4.5. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego inhibitor ACE.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania*

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas kontaktu z błonami o dużej przepuszczalności*

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

#### *Pacjenci poddawani hemodializie*

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon wysokoprzepływowych (np. AN 69®) i jednocześnie otrzymujących inhibitor ACE zgłaszano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego typu błon dializacyjnych lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

#### *Pierwotny aldosteronizm*

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

#### *Leki oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas:*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

#### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznana za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i, jeżeli jest to właściwe, rozpocząć terapię alternatywną (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### **Związane z indapamidem**

#### *Encefalopatia wątrobowa*

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi.

#### *Nadwrażliwość na światło*

Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uznane za konieczne, zaleca się ochronę powierzchni narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA.

#### **Środki ostrożności**

##### **Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu**

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo mniejszą dawką lub tylko jednym z składników. U tych pacjentów, w ramach podstawowej kontroli medycznej, należy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny, po 2 tygodniach leczenia a następnie co 2 miesiące, podczas całego leczenia. Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą zasadniczą nerek, włączając zwężenie tętnicy nerkowej. W przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej, lub jednej czynnej nerki, zazwyczaj nie zaleca się stosowania tego leku.

#### *Niedociśnienie i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej*

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w obecności występującego wcześniej niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie przeprowadzać badanie objawów klinicznych niedoborów wody i elektrolitów, które mogą się pojawić w przypadku współistniejących wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnego wlewu izotonicznego roztworu soli. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po ustabilizowaniu się dostatecznej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym z składników.

#### *Stężenie potasu*

Połączenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

##### **Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych**

#### *Laktoza*

Produkt leczniczy Co-Prenessa zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

## Związane z peryndoprylem

### *Kaszel*

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorami ACE jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

### *Dzieci i młodzież*

Skuteczność i tolerancja peryndoprylu u dzieci i młodzieży nie została ustalona ani w monoterapii ani w leczeniu skojarzonym.

### *Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoborów wody i elektrolitów itp.)*

Wyraźna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest obserwowana podczas znacznej utraty soli i wody (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem. Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia. W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo.

### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, celem uniknięcia nagłego niedociśnienia.

### *Miażdżyca*

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek.

### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe leczy się za pomocą rewaskularyzacji. U pacjentów z nadciśnieniem nerkowym czekających na operację lub tych, u których operacja nie jest możliwa, korzystne może być też zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. W przypadku rozpoznanego lub podejrzanego zwężenia tętnicy nerkowej leczenie powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych od małej dawki leku i wymaga ciągłego monitorowania czynności nerek i

stężenia potasu. U części z tych pacjentów może bowiem rozwinąć się czynnościowa niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna (pod warunkiem przerwania podawania leku).

#### *Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca*

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie powinno zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia  $\beta$ -adrenolitykiem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dołączyć do leku  $\beta$ -adrenolitycznego.

#### *Pacjenci z cukrzycą*

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej.

U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

#### *Różnice etniczne*

Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę peryndopryl jest widocznie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reninowej osocza.

#### *Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie*

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza, gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy, takimi jak peryndopryl, na dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

#### *Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa*

Inhibitory ACE należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE, występuje zespół rozpoczynający się od żółtaczkii cholestatycznej i postępujący do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zjawiska nie jest jeszcze poznany. Jeśli u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE wystąpi żółtaczkii lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze (patrz punkt 4.8).

#### *Hiperkaliemia*

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompenacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny kwas acetylosalicylowy  $\geq 3$  g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny i wyżej wymienione

leki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

## **Związane z indapamidem**

### *Równowaga wodno-elektrolitowa*

#### *Stężenie sodu*

Należy je badać przed rozpoczęciem leczenia a następnie w regularnych odstępach czasu. Wszystkie leki moczopędne mogą powodować poważne w skutkach zmniejszenie stężenia sodu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz: punkt 4.8 i 4.9). Hiponatremia i hipowolemia mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

#### *Stężenie potasu*

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz lekami moczopędnymi podobnymi do tiazydowych. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie torsade de pointes, które mogą być śmiertelne. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

#### *Stężenie magnezu*

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### *Stężenie wapnia*

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczące i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczące zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

#### *Stężenie glukozy we krwi*

Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu.

#### *Kwas moczowy*

U pacjentów z hiperurykemią zwiększa się ryzyko wystąpienia napadów dny moczanowej.



### *Czynność nerek i leki moczopędne*

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze lub zbliżone do 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u dorosłych).

W przypadku osób w podeszłym wieku stężenia kreatyniny należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

$$Cl_{kr} = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu}$$

przy czym:

- wiek wyrażony w latach
- masa ciała w kg
- stężenie kreatyniny w osoczu w µmol/l.

Wzór ten odnosi się do mężczyzn w podeszłym wieku; dla kobiet należy go dostosować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85.

Hipowolemia związana z utratą sodu i wody spowodowaną przez lek moczopędny na początku leczenia, powoduje zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek.

### *Sportowcy*

Sportowców startujących w zawodach należy ostrzec, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może dawać dodatnie wyniki w testach antydopingowych.

### *Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta*

Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe leczenie polega na jak najszybszym przerwaniu podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie innym lekiem lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu**

#### *Niezalecane skojarzenia*

*Lit:* opisywano nieodwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas równoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Nie zaleca się jednoczesnego podawania litu i peryndoprylu skojarzonego z indapamidem. Jednak gdy podawanie inhibitora ACE jest niezbędne u pacjenta leczonego preparatami litu, należy dokładnie monitorować stężenie litu w surowicy i odpowiednio modyfikować dawki leku zawierającego lit (patrz punkt 4.4).

#### *Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi*

*Baklofen:* nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. W razie konieczności należy kontrolować ciśnienie tętnicze oraz dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym kwas acetylosalicylowy  $\geq 3g/dobę$ ):* kiedy inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. kwas acetylosalicylowy

w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej osłabioną czynnością nerek. Skojarzone leczenie należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnej terapii, a następnie okresowo.

#### *Skojarzenia wymagające uwagi*

*Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne:* nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi i wzrost ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

#### **Związane z peryndoprylem**

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Leki powodujące hiperkaliemię*

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

#### *Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)*

*Aliskiren:* u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowonaczyniowych.

*Pozaustrojowe metody leczenia:* pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy. Sakubitryl/Walsartan: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

#### *Niezalecane skojarzenia*

*Aliskiren:* u innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).

*Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II:* w literaturze przedmiotowej opisywano, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna

blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

*Estramustyna*: istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

*Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, stosowane w monoterapii, jak i w skojarzeniu), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas*: inhibitory ACE osłabiają działanie leków moczopędnych powodujących utratę potasu. Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych perindoprilem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas np. spironolakton, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając perindopril jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone perindoprilem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa z wymienionymi lekami jest wskazane z powodu hipokaliemii, należy zachować ostrożność, często kontrolując stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz „Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności”.

*Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

U pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

*Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi*

*Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne środki hipoglikemizujące)*:

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Leki moczopędne nieoszczędzające potasu*

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie pacjentów z hipowolemią lub niedoborem sodu, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny, zwiększając objętość płynów lub podaż soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

*W nadciśnieniu tętniczym*, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej, stopniowo zwiększanej dawki.

*U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca*, leczonych lekami moczopędnymi, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki i, jeśli jest to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

*Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)*

Eplerenon lub spironolakton w dawce 12,5 mg do 50 mg na dobę, z małą dawką inhibitora ACE:

U pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, otrzymujących inhibitory ACE i diuretyki pętłowe, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie

zakończony zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia lub zaburzenia czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

*Racekadotryl*: wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko to może być większe, jeżeli stosowane są jednocześnie z racekadortylem (lek stosowany w leczeniu ostrej biegunki).

*Inhibitory mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*: u pacjentów przyjmujących inhibitory mTOR może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Skojarzenia wymagające uwagi*

*Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne*: Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia, może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego.

*Allopuryzol, cytostatyki lub leki immunosupresyjne, kortykosteroidy (stosowane ogólnie) lub prokainamid*: stosowanie tych leków jednocześnie z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko leukopenii (patrz punkt 4.4).

*Anestetyki*: inhibitory ACE mogą nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe niektórych leków stosowanych do znieczulenia ogólnego (patrz punkt 4.4).

*Sole złota*: rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (nitritoid reactions; objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (sodium aurothiomaleate) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

*Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)*: U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-IV).

*Sympatykomimetyki*: Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

*Cyklosporyna*: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

*Heparyna*: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

#### **Związane z indapamidem**

##### *Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi*

*Leki wywołujące „torsades de pointes”*: w związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku łączenia go z produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes*, takimi jak (ale nie ograniczają się do nich): leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki przeciwpsychotyczne: pochodne fenotiazyny (np. chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (np. droperydol, haloperydol), inne leki

przeciwpyschotyczne (np. pimozyd); inne substancje (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna). Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.

*Leki zmniejszające stężenie potasu (amfoterycyna B podawana dożylnie, gliko- i mineralokortykosteroidy podawane ogólnie, tetrakozaktyd, środki przeczyszczające pobudzające motorykę jelit):* należy monitorować stężenie potasu i w razie potrzeby korygować jego stężenie, szczególnie podczas jednoczesnego leczenia glikozydami nasercowymi. Należy stosować leki przeczyszczające pozbawione działania drażniącego.

*Glikozydy naparstnicy:* Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy monitorować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

*Allopuryinol:* jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

*Skojarzenia wymagające uwagi*

*Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren):* chociaż przemyślane skojarzenie tych leków może być korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

*Metformina:* kwasica mleczanowa po metforminie, spowodowana czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a szczególnie diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, kiedy stężenie kreatyniny w osoczu przekracza 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

*Środki kontrastujące zawierające jod:* w przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, kiedy zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

*Sole wapnia:* ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

*Cyklosporyna, takrolimus:* ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet przy braku niedoborów wody i elektrolitów.

*Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólne):* osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Zważywszy na działania poszczególnych składników tego leku złożonego na ciążę i karmieni piersią, Lek Co-Prenessa nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży. Lek Co-Prenessa jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Lek Co-Prenessa nie jest zalecany podczas laktacji. Z tego względu należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie leku Co-Prenessa, biorąc pod uwagę znaczenie terapii dla matki.

#### Ciąża

#### **Związane z peryndoprylem**

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, w których leczenie inhibitorami ACE jest uznane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie przerwać i jeżeli to właściwe, należy rozpocząć leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Narażenie na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest znane jako czynnik uszkadzający płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na inhibitor ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### **Związane z indapamidem**

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużona ekspozycja na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i opóźnienie wzrostu.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ dotyczący toksycznego działania na rozród (patrz punkt 5.3).

Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

#### Karmienie piersią

Produkt leczniczy Co-Prelessa nie jest zalecany w okresie karmienia piersią.

#### **Związane z peryndoprylem**

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania perindoprilu w czasie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania perindoprilu w tym okresie. Zaleca się zastosowanie alternatywnej terapii przeciwnadciśnieniowej o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w okresie karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

#### **Związane z indapamidem**

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania indapamidu lub metabolitów do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią powoduje zmniejszenie a nawet zahamowanie wydzielania mleka.

Indapamid nie jest zalecany podczas karmienia piersią.

#### ***Płodność***

#### **Związane z peryndoprylem i indapamidem**

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

#### Działania związane z peryndoprylem, indapamidem lub ich skojarzeniem

Żadna z dwóch substancji czynnych nie zaburza sprawności psychofizycznej - tak pojedynczo, jak i w skojarzeniu. Jednakże, u niektórych pacjentów może dochodzić do indywidualnych reakcji

związanych z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia lub, gdy podawane są jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. W rezultacie może dochodzić do zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Peryndopryl hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron i zmniejsza utratę potasu zależną od indapamidu. W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w surowicy krwi  $<3,4$  mmol/l) obserwowano u 2% i 4% pacjentów przyjmujących, odpowiednio, skojarzenie 2 mg+0,625 mg oraz 4 mg+1,25 mg peryndoprylu z indapamidem.

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

- po podaniu peryndoprylu: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, świąd, wysypka, kurcze mięśni i astenia.
- po podaniu indapamidu: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo- grudekowych.

##### b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia skojarzonego peryndoprylem z indapamidem, podzielono na grupy, w zależności od częstości występowania:

- Bardzo często:  $\geq 1/10$
- Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$
- Niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$
- Rzadko:  $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1000$
- Bardzo rzadko:  $< 1/10,000$
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Eozynofilia	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji)	-	Często
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	-	Często
	Hipochloremia	-	Rzadko
	Hipomagnezemia	-	Rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-
	Depresja	Niezbyt często	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy pochodzenia	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenie smaku	Często	-
	Senność	Niezbyt często*	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty	-	Nieznana
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	Nieznana
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem	-	Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	-	Nieznana
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Zawroty głowy pochodzenia	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	-
<b>Zaburzenia serca</b>	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko



	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy	Bardzo rzadko	-
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem), patrz-punkty		Nieznana
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane)	Często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	Rzadko	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-
	Duszność	Często	-
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból brzucha	Często	-
	Zaparcie	Często	Rzadko
	Biegunka	Często	-
	Niestrawność	Często	-
	Nudności	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Świąd	Często	-
	Wysypka	Często	-
	Wysypka plamkowo- grudkowa	-	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Plamica	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Kurcze mięśni	Często	Nieznana
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-

	Ból mięśni	Niezbyt często*	-
	Oslabienie mięśni	-	Nieznana
	Rabdomioliza	-	Nieznana
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Astenia	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-
	Zmęczenie	-	Rzadko
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów	Rzadko	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego	-	Nieznana
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	-	Nieznana
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Upadki	Niezbyt często*	-

\* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

### Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.

- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Najczęstszym objawem przedawkowania jest niedociśnienie. Ponadto mogą wystąpić nudności, wymioty, skurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, skąpomocz postępujący do bezmoczności (z powodu hipowolemii). Może dojść do zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia i hipokaliemia).

### Postępowanie przy przedawkowaniu

Płukanie żołądka i (lub) podawanie węgla aktywowanego łącznie z przywróceniem równowagi płynowo-elektrolitowej. W razie nasilonego niedociśnienia pacjenta należy ułożyć na wznak z głową poniżej tułowia i uzupełnić płyny (np. za pomocą wlewu izotonicznego płynu fizjologicznego). Peryndoprylat można usunąć drogą hemodializy (patrz punkt 5.2).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne; Kod ATC: C09BA04

Produkt leczniczy Co-Prenessa stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych, to jest: peryndoprylu z tert-butyloaminą (inhibitor konwertazy angiotensyny) oraz indapamidem (diuretyk chlorosulfamoidowy). Jego właściwości farmakologiczne wynikają z właściwości każdej z substancji czynnych z osobna oraz z działania synergistycznego typu addytywnego skojarzenia tych składników.

### *Farmakologiczny mechanizm działania*

#### **Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa**

Produkt leczniczy Co-Prenessa wykazuje addytywne synergistyczne działanie przeciwnadciśnieniowe obu z substancji czynnych.

#### **Dotyczące peryndoprylu**

##### Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (konwertaza angiotensyny - ACE) odpowiedzialną za zwężanie naczyń krwionośnych. Zahamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, a przez to zwiększa aktywność reninową osocza (przez zahamowanie ujemnego sprzężenia zwrotnego regulującego wydzielanie reniny) i zmniejsza wydzielanie aldosteronu. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia całkowitego obwodowego oporu naczyniowego szczególnie w mięśniach i nerkach, czemu nie towarzyszy retencja soli i płynów ani odruchowa tachykardia w czasie przewlekłego leczenia.

Enzym konwertujący angiotensynę inaktywuje bradykininę dlatego zahamowanie aktywności tego enzymu powoduje także zwiększenie aktywności krążących oraz miejscowych układów kalikreiny-kininy (i przez to także aktywację układu prostaglandyn). Możliwe, że ten mechanizm uczestniczy w przeciwnadciśnieniowym działaniu inhibitorów ACE oraz jest częściowo odpowiedzialny za ich działania niepożądane (np. kaszel).

##### Działanie farmakodynamiczne

Peryndopryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe także u pacjentów z niskim lub prawidłowym stężeniem reniny.

Aktywność przeciwnadciśnieniową wykazuje czynny metabolit peryndoprylu - peryndoprylat.

Pozostałe metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę serca przez:

- rozszerzanie naczyń żylnych prawdopodobnie wywołane zmianami metabolizmu prostaglandyn: zmniejszenie obciążenia wstępnego serca,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego: zmniejszenie następczego obciążenia serca.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania u pacjentów z niewydolnością krążenia wykazały, że peryndopryl:

- obniża ciśnienie napełniania lewej i prawej komory serca,
- zmniejsza całkowity obwodowy opór naczyniowy,
- zwiększa pojemność minutową serca i poprawia wskaźnik sercowy (*cardiac index*),
- zwiększa lokalny przepływ krwi przez mięsień.

Testy wysiłkowe u pacjentów również wykazały poprawę.

#### **Dotyczące indapamidu**

Indapamid jest pochodną sulfonamidową mającą pierścień indolowy i jest farmakologicznie zbliżony do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje reabsorpcję sodu w części korowej nerek. Zwiększa wydzielanie sodu i chlorków z moczem, oraz - w mniejszym stopniu - potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

#### ***Charakterystyka działania przeciwnadciśnieniowego***

#### **Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa**

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, produkt leczniczy Co-Prenessa wywiera zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe w stosunku do ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Działanie to utrzymuje się przez 24 godziny. Do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego krwi dochodzi po niecałym miesiącu leczenia; nie występuje przy tym zjawisko tachyfilaksji. Przerwanie leczenia nie prowadzi do nagłego wzrostu ciśnienia „z odbicia”. W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu ma synergistyczne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Wpływ podawania małych dawek peryndoprylu i indapamidu na powikłania i śmiertelność ze strony układu krążenia nie był badany.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu PICXEL z zastosowaniem podwójnej ślepej próby porównano echokardiograficznie wpływ skojarzenia peryndopryl/indapamid na przerost lewej komory serca (LVH) względem monoterapii enalaprylem. W badaniu PICXEL pacjentom z nadciśnieniem tętniczym z LVH (określonym jako wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI)  $>120 \text{ g/m}^2$  u mężczyzn i  $>100 \text{ g/m}^2$  u kobiet) przez rok losowo podawano raz na dobę albo peryndopryl (2 mg)/indapamid (0,625 mg) albo enalapryl (10 mg). Dawkę ustalono na podstawie pomiaru ciśnienia tętniczego i wynosiła ona 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu albo 40 mg enalaprylu raz na dobę. Jedynie 34% pacjentów leczono 2 mg peryndoprylu+0,625 mg indapamidu (względem 20% leczonych enalaprylem w dawce 10 mg). Po roku leczenia LVMI zmniejszyło się znacznie bardziej w grupie leczonej skojarzeniem peryndopryl/indapamid ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) niż w grupie leczonej enalaprylem ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) w całej losowej populacji pacjentów. Różnica między grupami pod względem zmiany LVMI wyniosła  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Większe dawki peryndoprylu/indapamidu miały korzystniejszy wpływ na LVMI niż dawki określone dla leków: Co-Prenessa o mocy 2 mg/0,625 mg i Co-Prenessa o mocy 4 mg/1,25 mg.

W przypadku ciśnienia tętniczego oszacowane, uśrednione różnice między grupami randomizowanej populacji wynosiły odpowiednio  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) dla ciśnienia

skurczowego i -2.3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) dla ciśnienia rozkurczowego, na korzyść grupy leczonej peryndoprylem/indapamidem.

## **Dotyczące peryndoprylu**

### Działanie farmakodynamiczne

Peryndopryl obniża nadciśnienie tętnicze we wszystkich stopniach zaawansowania (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim); a redukcja ciśnienia rozkurczowego i skurczowego występuje zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Maksymalna aktywność peryndoprylu występuje między 4 i 6 godziną od przyjęcia pojedynczej dawki leku i utrzymuje się przez 24 godziny. Stopień zahamowania ACE wynosi około 80% szczytowej wartości, nawet po 24 godzinach. U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego następuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez zjawiska tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje nagłego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego „z odbicia”. Peryndopryl działa rozszerzająco na naczynia krwionośne; zwiększa elastyczność dużych tętnic, wspomaga naprawę zmian w naczyniach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca. Gdy jest to potrzebne, leczenie dodatkowe diuretykami tiazydowymi zwiększa efekt terapeutyczny na drodze współdziałania o typie addycji.

Połączenie inhibitora ACE z moczopędnym lekiem tiazydowym zmniejsza ryzyko hipokaliemii towarzyszącej stosowaniu samego diuretyku.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)*

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>artan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **Dotyczące indapamidu**

### Działanie farmakodynamiczne

Stosowany w monoterapii indapamid działa hipotensyjnie przez 24 godziny, a działanie to jest widoczne nawet przy minimalnych dawkach leku.

Działanie hipotensyjne indapamidu jest proporcjonalne do poprawy podatności naczyń tętniczych oraz do zmniejszenia całkowitego i naczyniowego oporu obwodowego. Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Podczas zwiększania dawki efekt przeciwnadciśnieniowy tiazydów i pokrewnych im diuretyków osiąga *plateau*, podczas gdy wywierane przez nich działania niepożądane stale rosną. Tak więc, w przypadku nieskuteczności terapii, dalsze zwiększanie dawki leku nie ma sensu.

Jak wykazano u pacjentów z umiarkowanie ciężkim, krótko- lub długotrwałym nadciśnieniem tętniczym, indapamid nie wpływa na:

- metabolizm lipidów (trójglicerydów, LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu),
- metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą.

### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania produktu Co-Prenessa u dzieci nie są dostępne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa**

Skojarzone podawanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia charakterystyki farmakokinetycznej poszczególnych leków.

### **Dotyczące peryndoprylu**

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 godziny. Czas półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl z tert-butyloaminą należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg. Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

#### Metabolizm i biodostępność

Peryndopryl jest prolekiem; 27% wchłoniętej dawki peryndoprylu dociera do krwi w postaci aktywnego metabolitu - peryndoprylatu. Ponadto powstaje pięć innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie w osoczu peryndoprylat osiąga w ciągu 3 do 4 godzin po podaniu leku.

#### Liniowość lub nieliniowość

Wykazano liniową zależność między dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

#### Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a czas półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi w przybliżeniu 17 godzin i osiąga stan równowagi w ciągu 4 dni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek.

##### Zaburzenia czynności nerek

W niewydolności nerek pożądane jest dostosowanie dawek leku do stopnia zaburzenia czynności narządu, na podstawie wartości klirensu kreatyniny.

### Dializoterapia

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

### Marskość wątroby

Kinetyka peryndoprylu zmienia się przy marskości wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej zmniejsza się o połowę. Niemniej ilość powstającego peryndoprylatu się nie zmienia, a więc modyfikacja dawki leku nie jest konieczna (patrz punkt 4.2 i 4.4).

## **Dotyczące indapamidu**

### Wchłanianie

Indapamid szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego.

U ludzi osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie od podania leku drogą doustną.

### Dystrybucja

W około 79% indapamid wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm i eliminacja

Półowoczy okres eliminacji leku wynosi 14-24 godziny (średnio 18 godzin). Wielokrotne podawanie leku nie prowadzi do jego kumulacji. Indapamid jest wydalany z organizmu głównie z moczem (70% podanej dawki) i kałem (22%) w postaci nieaktywnych metabolitów.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek właściwości farmakokinetyczne indapamidu nie ulegają zmianie.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Połączenie peryndoprylu z indapamidem wykazuje nieznacznie zwiększoną toksyczność w porównaniu z każdą z tych substancji stosowaną oddzielnie. Nie zaobserwowano zwiększenia zaburzeń czynności nerek u szczurów po podawaniu peryndoprylu w skojarzeniu z indapamidem. Stwierdzono jednak działanie toksyczne skojarzenia peryndopryl/indapamid na układ pokarmowy u psów. Ten toksyczny efekt wydaje się zwiększony u samic szczurów (w porównaniu z peryndoprylem).

Jednak te działania niepożądane wykazano dla poziomu dawek odpowiadających wyraźnie określonego marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu do zastosowanych dawek terapeutycznych. Badania przedkliniczne przeprowadzone osobno dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały ich potencjalnego działania genotoksycznego, rakotwórczego. Badania toksycznego wpływu na rozród nie wykazały działania toksycznego względem zarodków ani działania teratogennego, również nie stwierdzono zaburzeń płodności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Sodu wodorowęglan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.  
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku  
Opakowania: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku  
Opakowania: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14486

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2008 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.07.2012 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.01.2022