

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Presomyl Forte, 5 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu z arginina i 1,25 mg indapamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: zawiera lecytynę (sojową).

Każda tabletki zawiera 66,650 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Co-Presomyl Forte są to białe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczonym napisem PI po jednej stronie tabletki i M2 po drugiej stronie.

Linia podziału służy wyłącznie do łatwiejszego przełamania tabletki aby ułatwić jej połknięcie, a nie do dzielenia na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Co-Presomyl Forte jest wskazany do leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których sam peryndopryl nie zapewnia odpowiedniej kontroli ciśnienia.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Jedna tabletki powlekana produktu leczniczego Co-Presomyl Forte dziennie.

O ile to możliwe, zaleca się oddzielne zwiększanie dawek poszczególnych składników leku.

W przypadkach uzasadnionych klinicznie można rozważyć bezpośrednie przejście z monoterapii na Co- Presomyl Forte.

*Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)*

Leczenie produktem leczniczym Co-Presomyl Forte można włączyć po uwzględnieniu odpowiedzi ciśnienia tętniczego na leczenie i czynności nerek.

*Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4)*

W przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się, aby leczenie rozpoczynać odpowiednimi dawkami składników produktu leczniczego podawanymi w postaci oddzielnych produktów. Maksymalną dawką powinno być 2,5 mg peryndoprylu z arginina dziennie.

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z klirens kreatyniny większym lub równym 60 ml/min. W ramach podstawowej obserwacji pacjentów należy przeprowadzać częste kontrole stężenia kreatyniny i potasu.

*Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)*

W przypadku ciężkiego upośledzenia czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u osób z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby.

*Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Co-Presomyl Forte nie należy stosować u dzieci i młodzieży, gdyż w tej grupie wiekowej skuteczność i bezpieczeństwo peryndoprylu, stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej, nie zostało ustalone.

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie leku Co-Presomyl Forte rano, przed pierwszym posiłkiem

### **4.3 Przeciwwskazania**

*Związane z peryndoprylem*

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na inny inhibitor ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- W wywiadzie obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać stosowania produktu Co-Presomyl Forte wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

*Związane z indapamidem*

- Nadwrażliwość na indapamid lub inne sulfonamidy
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
- Encefalopatia wątrobowa
- Ciężkie upośledzenie czynności wątroby
- Hipokaliemia
- Jako generalną zasadę zaleca się, aby nie łączyć tego leku z innymi niż antyarytmiczne lekami powodującymi *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5)
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

*Związane z produktem leczniczym Co-Presomyl Forte*

- Nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji pomocniczych
- Uczulenie na orzeszki ziemne lub soję (lecytynę)
- Jednoczesne stosowanie produktu Co-Presomyl Forte z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek

(współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego produktu leczniczego Co-Presomyl Forte nie należy stosować u:

- Pacjentów dializowanych
- Pacjentów z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.

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

##### Specjalne ostrzeżenia

###### Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

###### *Lit*

Zwykle nie zaleca się łączenia litu z połączeniem peryndoprylu i indapamidu (patrz punkt 4.5).

###### Związane z peryndoprylem

###### *Neutropenia/ agranulocytoza*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano występowanie neutropenii/ agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. **Neutropenia rzadko występuje u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych powikłań. Peryndopryl należy stosować z największą ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem lub współistnieniem tych czynników, szczególnie w razie wcześniejszej obecności zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. W razie stosowania peryndoprylu u takich pacjentów zaleca się okresową kontrolę liczby białych krwinek a pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka).**

###### *Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, między innymi peryndoprylem, rzadko obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, ust, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. **W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem i obserwować pacjenta do czasu całkowitego ustąpienia obrzęku. W sytuacjach, gdy obrzęk obejmuje jedynie twarz i usta, zaburzenia ustępują na ogół bez leczenia, choć w celu złagodzenia objawów można zastosować leki przeciwhistaminowe.**

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani, może spowodować niedrożność dróg oddechowych. Należy szybko zastosować podskórne wstrzyknięcie epinefryny (czyli adrenaliny) w rozcieńczeniu 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i podjąć inne odpowiednie działania, żeby zapewnić pacjentowi drożność dróg oddechowych. U pacjentów rasy czarnej leczonych inhibitorami ACE opisywano większą częstość występowania obrzęku naczynioruchowego niż u chorych innych ras.

Pacjenci, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitora ACE, są zagrożeni większym ryzykiem wystąpienia obrzęku podczas stosowania inhibitora konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.3).

Rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano obrzęk jelitowy. U tych pacjentów występowały bóle brzucha (z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami lub bez tych objawów); w niektórych przypadkach nie obserwowano wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy a stężenia esterazy C-1 były w normie. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano takimi metodami jak obrazowanie TK, ultrasonografia lub zabieg chirurgiczny a objawy ustępowały po przerwaniu

podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których występują bóle brzucha.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż 36 godzin po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Co-Presomyl Forte. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Co-Presomyl Forte wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) i wildagliptyny u pacjentów przyjmujących już inhibitor ACE.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego*

Istnieją pojedyncze doniesienia o występowaniu przedłużających się, zagrażających życiu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy). Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u chorych z alergią poddawanych odczulaniu a unikać ich stosowania u osób poddawanych immunoterapii jadem owadów. U osób, które wymagają zarówno inhibitora ACE jak i leczenia odczulającego reakcjom tym można zapobiec poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE na co najmniej 24 godziny przed takim leczeniem.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas hemodializy i aferezy LDL*

Istnieją doniesienia o występowaniu zagrażających życiu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia aferezą lipoprotein o małej gęstości z adsorpcją na siarczanie dekstranu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE na co najmniej 24 godziny przed każdym zabiegiem aferezy LDL.

#### *Pacjenci poddawani hemodializom*

**Istnieją doniesienia o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia dializami z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69).** U takich pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego typu błony dializacyjnej lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu*

Zwykle nie zaleca się łączenia peryndoprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas/ solami potasu (patrz punkt 4.5).

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

Istnieją dowody, że 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 tętniczego, hiperkaliemii lub 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 nie jest zalecana (patrz punkt 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: czynności 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.

#### *Ciąża i karmienie piersią*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w czasie ciąży. O ile dalsze leczenie inhibitorem ACE nie jest uważane za konieczne, pacjentki planujące zajście w ciążę należy przestawić na inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa dla stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i w razie potrzeby wdrożyć leczenie innym lekiem (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią.

#### Związane z indapamidem

W przypadkach upośledzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową. Jeśli dojdzie do jej wystąpienia, podawanie leków moczopędnych należy natychmiast przerwać.

#### *Nadwrażliwość na światło*

Podczas stosowania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych opisywano reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli w czasie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło zaleca się, aby przerwać leczenie. W razie stwierdzenia, że ponowne podanie leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się ochronę odsłoniętych okolic ciała przed słońcem lub sztucznym promieniowaniem UVA.

#### **Środki ostrożności**

##### Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

#### *Niewydolność nerek*

W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez obecnych wcześniej jawnych zmian nerkowych, u których badania krwi wykazą czynnościową niewydolność nerek, leczenie należy przerwać, ale możliwe jest ponownego włączenie leczenia małą dawką lub jednym ze składników leku. U tych pacjentów ramach podstawowej obserwacji pacjentów należy przeprowadzać częste kontrole stężenia potasu i kreatyniny, tzn. po 2 tygodniach od włączenia leczenia a następnie co 2 miesiące w stabilnym okresie leczenia. Niewydolność nerek opisywano głównie u chorych z ciężką niewydolnością serca lub istniejącą wcześniej chorobą nerek włączając w to zwężenie tętnicy nerkowej.

Zwykle nie zaleca się stosowania leku w przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

#### *Hipotonia oraz odwodnienie i niedobór elektrolitów*

Istnieje ryzyko wystąpienia nagłej hipotonii w przypadku istniejącego wcześniej niedoboru sodu (szczególnie u osób ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy przeprowadzać regularne badania pod kątem objawów odwodnienia i niedoboru elektrolitów, do którego może dojść w razie

epizodu biegunki lub wymiotów. U takich chorych należy regularnie kontrolować stężenia elektrolitów w osoczu.

Znaczna hipotonia może wymagać dożylnego wlewu soli fizjologicznej.

Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego leczenia. Po ustabilizowaniu się objętości wewnątrznaczyniowej i ciśnienia tętniczego leczenie można wdrożyć ponownie zaczynając od małej dawki albo tylko jednego ze składników leku.

#### *Stężenia potasu*

Połączenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega występowaniu hipokaliemii, szczególnie u pacjentów z cukrzycą lub z niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku każdego innego leku przeciwnadciśnieniowego stosowanego w skojarzeniu z lekiem moczopędnym należy regularnie kontrolować stężenia potasu we krwi.

#### *Substancje pomocnicze*

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy zawiera soję – patrz punkt 4.3.

#### Związane z peryndoprylem

##### *Kaszel*

Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano występowanie suchego kaszlu cechującego się dużą uporczywością i ustępowaniem po odstawieniu leczenia. W razie wystąpienia takiego objawu należy rozważyć jego jatrogenną etiologię. Jeśli mimo to inhibitor konwertazy angiotensyny jest nadal lekiem preferowanym, można rozważyć kontynuację leczenia.

##### *Dzieci i młodzież*

U dzieci i młodzieży nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu, stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej.

*Ryzyko hipotonii i/lub niewydolności nerek (w przypadkach niewydolności serca, odwodnienia lub niedoboru elektrolitów itp.)*

Obserwowano wyraźną stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w razie znacznej utraty wody i elektrolitów (ściska dieta z ograniczeniem sodu lub dłuższe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów, którzy mają wyjściowo niskie ciśnienie tętnicze, w przypadkach zwężenia tętnicy nerkowej, zastoinowej niewydolności serca lub marskości wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Zahamowanie tego układu na skutek działania inhibitora konwertazy angiotensyny może więc doprowadzić, szczególnie w momencie podania pierwszej dawki leku i w czasie dwóch pierwszych tygodni leczenia, do nagłego spadku ciśnienia tętniczego i/lub wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu wskazującego na czynnościowe zaburzenia czynności nerek. Czasami może mieć to ostry początek, choć rzadko, i może wystąpić w dowolnym czasie od rozpoczęcia leczenia.

W takich przypadkach leczenie należy zaczynać od małej dawki, którą należy stopniowo zwiększać.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Początkową dawkę należy zmodyfikować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie, szczególnie w przypadkach odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych, aby uniknąć nagłego spadku ciśnienia tętniczego.

### *Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą*

Ryzyko hipotonii dotyczy wszystkich chorych, ale szczególną opiekę należy zapewnić pacjentom z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, zaczynając u tych chorych leczenie od małej dawki leku.

### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na rewaskularyzacji. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być jednak korzystne u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekującym na operację lub wtedy, gdy taka operacja nie jest możliwa.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Co-Presomyl Forte u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem zwężenia tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpoczynać w szpitalu od małej dawki leku i kontrolować czynność nerek i stężenia potasu, ponieważ u niektórych chorych może rozwinąć się czynnościowa niewydolność nerek, która ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

### *Inne grupy ryzyka*

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień IV) lub u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (samoistna skłonność do zwiększonych stężeń potasu) leczenie należy zaczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową nie należy przerywać podawania beta-adrenolityków: inhibitor ACE należy dołączyć do beta-blokera.

### *Pacjenci z cukrzycą*

U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy starannie kontrolować stężenia glukozy we krwi w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE.

### *Różnice etniczne*

Podobnie jak inne inhibitory konwertazy angiotensyny, peryndopryl wykazuje słabszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu z innymi rasami, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u osób z nadciśnieniem rasy czarnej.

### *Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie*

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować hipotonię w czasie znieczulenia, szczególnie jeśli stosowany środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne.

W związku z tym zaleca się, aby – o ile to możliwe - leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak peryndopryl, przerwać na dzień przed operacją.

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

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u chorych z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

## *Niewydolność wątroby*

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z występowaniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestazy, przechodzącej w piorunującą martwicę wątroby i (czasami) prowadzącej do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinie się żółtaczka lub u których dojdzie do znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, inhibitor ACE należy odstawić i poddać pacjenta odpowiedniej obserwacji (patrz punkt 4.8).

## *Stężenie potasu w surowicy*

Inhibitory ACE mogą wywołać hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Efekt ten jest zwykle nieistotny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym także zamienniki soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprim lub kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność stosując leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, a także monitorować stężenie potasu w surowicy oraz czynność nerek (patrz punkt 4.5).

## Związane z indapamidem

### *Równowaga wodno-elektrolitowa*

#### *a) Stężenia sodu*

Stężenie sodu w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia a następnie kontrolować w regularnych odstępach czasu. Wszystkie leki moczopędne mogą powodować zmniejszenia stężenia sodu w surowicy, co może mieć poważne konsekwencje. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe i dlatego konieczna jest okresowa kontrola stężenia sodu. U osób w starszym wieku i chorych z marskością wątroby badania należy wykonywać częściej (patrz punkty 4.8 i 4.9).

#### *b) Stężenia potasu*

Utrata potasu z następczą hipokaliemią stanowi poważne zagrożenie związane ze stosowaniem tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych. W niektórych populacjach wysokiego ryzyka należy zapobiegać ryzyku wystąpienia małego stężenia potasu (< 3,4 mmol/l). Do takich grup należą: osoby w starszym wieku i/lub niedożywione (bez względu na to, czy przyjmują wiele leków, czy nie), pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową oraz pacjenci z niewydolnością serca.

W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczny wpływ glikozydów naparstnicy na serce i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Do grupy ryzyka należą też osoby z wydłużeniem odstępu QT, pochodzenia wrodzonego lub jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może sprzyjać występowaniu poważnych zaburzeń rytmu serca, w szczególności *torsades de pointes*, które mogą być śmiertelne.

We wszystkich przypadkach konieczne jest częste oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze badanie stężenia potasu w surowicy należy przeprowadzić w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

W razie wykrycia małego stężenia potasu, konieczne należy je wyrównać. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.



### *c) Stężenia wapnia*

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować niewielki przejściowy wzrost stężenia wapnia w osoczu. Znacznie zwiększone stężenia wapnia mogą mieć związek z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed diagnostycznymi badaniami czynności przytarczyc.

### *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 glukozy we krwi*

U pacjentów z cukrzycą ważne jest kontrolowanie stężeń glukozy we krwi, szczególnie w razie małych stężeń potasu.

### *Kwas moczowy*

Pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi mogą mieć większą skłonność do napadów dny moczanowej.

### *Czynność nerek a leki moczopędne*

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko wtedy, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub tylko nieznacznie upośledzona (stężenia kreatyniny mniejsze niż około 25 mg/l czyli 220  $\mu\text{mol/l}$  u dorosłych).

U osób w starszym wieku ocena stężeń kreatyniny powinna uwzględniać wiek, wagę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

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

z:      wiekiem wyrażonym w latach  
          wagą ciała w kg  
          stężeniem kreatyniny w osoczu w  $\mu\text{mol/l}$ .

Przedstawiony wzór odnosi się do mężczyzn w starszym wieku natomiast w przypadku kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,85.

Hipowolemia, będąca następstwem utraty wody i sodu na skutek działania leku moczopędnego na początku leczenia, prowadzi do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przejściowa czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u osób z prawidłową czynnością nerek, ale może nasilić istniejącą już niewydolność nerek.

### *Sportowcy*

Sportowcy powinni pamiętać, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może być przyczyną dodatniego wyniku testów antydopingowych.

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

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do jej objawów zalicza się nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, które zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin do

kilku tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku. 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 farmakologiczne 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

*Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z*

##### *Litem*

W czasie jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE obserwowano odwracalny wzrost stężenia litu w surowicy ze zwiększeniem jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie ciężkich leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać stężenia litu i nasilać ryzyko toksyczności litu spowodowanej inhibitorami ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i połączenia peryndoprylu z indapamidem, ale jeśli takie połączenie lekowe będzie konieczne należy starannie kontrolować stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

*Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Co-Presomyl Forte z*

##### *Baklofenem*

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Konieczne jest kontrolowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek i w razie potrzeby dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

*Niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (w tym z kwasem acetylosalicylowym w dużych dawkach)*

W razie stosowania inhibitorów ACE jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ; tj. kwasem acetylosalicylowym w schemacie dawkowania typowym dla leczenia przeciwzapalnego, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może dojść do osłabienia efektu hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, łącznie z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek, oraz do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z obecną wcześniej słabą czynnością nerek. Takie połączenie należy stosować ostrożnie zwłaszcza u osób w starszym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni. Należy też rozważyć kontrolę czynności nerek tuż po włączeniu dodatkowego leku i okresowo w czasie dalszego leczenia.

*Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Co-Presomyl Forte z*

*Lekami przeciwdepresyjnymi typu imipraminy (trójpierścieniowymi), neuroleptykami*

Nasilenie działania obniżającego ciśnienie i zwiększenie ryzyka hipotonii ortostatycznej (efekt addycyjny)

*Glikokortykosteroidami, tetrakozaktydem*

Osłabienie działania obniżającego ciśnienie (retencja soli i wody pod wpływem glikokortykosteroidów).

*Innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi*

Stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych z peryndoprylem/indapamidem może powodować dodatkowy efekt obniżania ciśnienia tętniczego.

## Związane z peryndoprylem

### *Leki zwiększające ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

### *Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas*

Chociaż stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych produktem Co-Presomyl Forte może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Co-Presomyl Forte jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprim i kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, podobnie jak amiloryd. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Co-Presomyl Forte w skojarzeniu z wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenia potasu w surowicy.

### *Cyklosporyna*

W czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z cyklosporyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się monitorowanie stężeń potasu w surowicy.

### *Heparyna*

W czasie jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z heparyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się monitorowanie stężeń potasu w surowicy.

### *Należy zachować szczególną ostrożność stosując peryndopryl z*

#### *Lekami przeciwcukrzycowymi (insuliną, sulfonamidami o działaniu hipoglikemicznym)*

Opisywane dla kaptoprylu i enalaprylu

- Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny u osób z cukrzycą leczonych insuliną lub sulfonamidami o działaniu hipoglikemicznym może nasilać ich działanie obniżające stężenie glukozy we krwi. Epizody hipoglikemii występują bardzo rzadko (poprawa tolerancji glukozy z następczym zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę).

### *Należy zachować ostrożność stosując peryndopryl z*

#### *Allopurynolem, lekami cytostatycznymi lub immunosupresyjnymi, układowymi glikokortykosteroidami lub prokainamidem*

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka leukopenii.

### *Środkami znieczulającymi*

Inhibitory ACE mogą nasilać hipotensyjne działanie niektórych środków stosowanych do znieczulenia.

### *Lekami moczopędnymi (tiazydowymi lub pętlowymi)*

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może być przyczyną zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i prowadzić do ryzyka hipotonii w momencie włączania terapii peryndoprylem.

### *Złotem*

Rzadko u pacjentów leczonych jednocześnie wstrzyknięciami soli złota (aurotiojabłczan sodu) i inhibitorami ACE, między innymi peryndoprylem, opisywano reakcje przypominające objawy występujące po podaniu azotanów (*nitritoid reaction*) (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i hipotonia).

Dane z 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).

### Związane z indapamidem

*Należy zachować szczególną ostrożność stosując indapamid z*

#### *Lekami indukującymi torsades de pointes*

Z uwagi na ryzyko hipokaliemii należy zachować ostrożność stosując indapamid z lekami indukującymi *torsades de pointes*, takimi jak leki antyarytmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dizopyramid), lekami antyarytmicznymi klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol), niektórymi neuroleptykami (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), pochodnymi benzamidowymi (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), pochodnymi butyrofenonu (droperydol, haloperydol), innymi neuroleptykami (pimozyd); innymi substancjami, takimi jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, dożylna erytromycyna, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, dożylna winkamina, metadon, astemizol, terfenadyna. Konieczne jest zapobieganie małemu stężeniu potasu i w razie wyrównywanie tego zaburzenia (kontrola odstępu QT).

#### *Lekami zmniejszającymi stężenie potasu*

Amfoterycyna B (podawana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykoidy (stosowanie ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu drażniącym: Zwiększone ryzyko małego stężenia potasu (efekt addycyjny). Konieczna jest kontrola stężeń potasu i w razie potrzeby wyrównywanie zaburzeń; szczególna rozważa konieczna jest w przypadku stosowania glikozydów nasercowych. Nie należy wtedy stosować leków przeczyszczających o działaniu drażniącym.

#### *Glikozydami nasercowymi*

Małe stężenie potasu i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów nasercowych. Należy kontrolować stężenie potasu i (lub) magnezu oraz EKG i w razie potrzeby ponownie rozważyć rodzaj leczenia.

*Należy zachować ostrożność stosując indapamid z*

#### *Metforminą*

Kwasica mleczanowa w czasie stosowania metforminy, spowodowana możliwą czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych a w szczególności diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenia kreatyniny w osoczu przekraczają 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

#### *Środkami kontrastowymi zawierającymi jod*

W przypadkach odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, szczególnie w razie zastosowania dużych dawek środków kontrastowych zawierających jod. Przed podaniem środka zawierającego jod pacjenta należy nawodnić.

#### *Wapniem (solami wapnia)*

Ryzyko zwiększonego stężenia wapnia z powodu jego zmniejszonego wydalania z moczem.

#### *Cyklosporyną*

Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny przy braku zmian w stężeniach cyklosporyny we krwi krążącej, nawet jeśli nie stwierdza się niedoboru soli i odwodnienia.

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

### **Ciąża**

Biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę i laktację, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Presomyl Forte w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Co-Presomyl Forte jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

#### 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).**

Epidemiologiczne dane dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile dalsze leczenie inhibitorem ACE nie jest uważane za niezbędne, pacjentki planujące ciążę należy przestawić na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa dla stosowania w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i w razie potrzeby wdrożyć leczenie innym lekiem.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży ma toksyczny wpływ na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji na inhibitory ACE począwszy od drugiego trymestru ciąży należy przeprowadzać badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy starannie obserwować pod kątem hipotonii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Związane z indapamidem

Przedłużająca się ekspozycja na tiazydy w trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać objętość osocza u matki i przepływ krwi w łożysku, co może prowadzić do niedokrwienia płodowo-łożyskowego i opóźnienia rozwoju. Poza tym po ekspozycji mającej miejsce krótko przed porodem opisywano rzadkie przypadki hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków.

### **Karmienie piersią**

Co-Presomyl Forte jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Co-Presomyl Forte, biorąc pod uwagę znaczenie terapii dla matki.

Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, peryndopryl nie jest zalecany. W czasie karmienia piersią lepiej stosować inne leki o ustalonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku niemowląt i wcześniaków.

Indapamid jest wydzielany do mleka kobiecego. Indapamid jest blisko spokrewniony z tiazydowymi lekami moczopędnymi, których stosowanie w czasie karmienia piersią może wiązać się ze zmniejszeniem lub nawet zatrzymaniem laktacji. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidowe, hipokaliemia i żółtaczka jąder podkorowych mózgu.

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

#### Związane z peryndoprylem, indapamidem i produktem leczniczym Co-Presomyl Forte

Żadna z substancji czynnych produktu, ani stosowana oddzielnie, ani w produkcie leczniczym złożonym Co-Presomyl Forte, nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą występować indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, szczególnie na początku leczenia lub w razie łączenia z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym.

W rezultacie zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być upośledzona.

### **4.8 Działania niepożądane**

Podawanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron i zmniejsza utratę potasu powodowaną przez indapamid. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) występuje u 4% pacjentów przyjmujących Co-Presomyl Forte.

Działania niepożądane uszeregowano według następującej częstości występowania:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  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).

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Bardzo rzadko:

- Trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.
- Niedokrwistość (patrz punkt 4.4) podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny była opisywana w szczególnych okolicznościach (pacjenci po transplantacji nerki, pacjenci leczeni hemodializami).

#### *Zaburzenia endokrynologiczne*

Rzadko: Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu, depresja

### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: parestezje, bóle głowy, osłabienie, zawroty głowy, uczucie wirowania

Bardzo rzadko: splątanie

### *Zaburzenia oka*

Często: zaburzenia widzenia

Nieznana: nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Często: szum w uszach

### *Zaburzenia naczyniowe*

Często: hipotonia, ortostatyczna lub inna (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi

### *Zaburzenia serca*

Bardzo rzadko: Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków; dławica piersiowa i zawał serca, być może związany z nadmiernym spadkiem ciśnienia u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często:

Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano występowanie suchego kaszlu cechującego się dużą uporczywością i ustępowaniem po odstawieniu leczenia. W razie wystąpienia takiego objawu należy rozważyć jego jatrogenną etiologię. Duszność

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa

### *Zaburzenia przewodu pokarmowego*

Często: zaparcia, suchość w ustach, nudności, ból w nadbrzuszu, brak apetytu, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4).

Nieznana: w przypadku niewydolności wątroby może dojść do encefalopatii wątrobowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często: wysypka, świąd skóry, wysypka plamisto-grudkowa

Niezbyt często:

- Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i/lub krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4)
- Reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych i astmatycznych
- Plamica
- Możliwość zaostrzenia obecnego wcześniej ostrego rozsianego toczenia rumieniowatego

Rzadko: nasilenie łuszczycy

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

Opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości*

Często: kurcze mięśni

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: upośledzenie czynności nerek

Rzadko: ostra niewydolność nerek, bezmocz lub skąpomocz

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Niezbyt często: impotencja, zaburzenie erekcji

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: osłabienie

Niezbyt często: poty

#### *Badania laboratoryjne - Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

- Często: Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)
- Niezbyt często: Zmniejszenie stężenia sodu z odwodnieniem powodującym hipowolemię i hipotonię ortostatyczną
- Zwiększenie stężenia kwasu moczowego i stężenia glukozy we krwi w czasie leczenia
- Niewielkie zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, odwracalne po przerwaniu leczenia. Do takiego wzrostu dochodzi częściej w przypadkach zwężenia tętnicy nerkowej, nadciśnienia tętniczego leczonego diuretykami, upośledzenia czynności nerek
- Zwiększone stężenie potasu, zwykle przejściowe

Rzadko: zwiększenie stężenia wapnia w osoczu, hipochloremia, hipomagnezemia

#### 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:

Departament 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

Najbardziej prawdopodobnym objawem po przedawkowaniu jest hipotonia, czasami związana z nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, splątaniem, skąpomoczem mogąącym przechodzić w bezmocz (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia wodno-elektrolitowe (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).



## Postępowanie

Pierwsze działania, jakie należy podjąć, mają na celu szybką eliminację zażytego produktu leczniczego poprzez płukanie żołądka i/lub podanie węgla aktywowanego a następnie wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych w specjalistycznym ośrodku do czasu ich pełnej normalizacji.

W razie znacznej hipotonii pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach z głową ułożoną niżej. W razie potrzeby można zastosować dożylny wlew soli fizjologicznej lub inną metodę zwiększania objętości wewnątrznaczyniowej.

Peryndoprylat, aktywna postać peryndoprylu, może być usuwany poprzez dializę (patrz punkt 5.2).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i lek moczopędny, kod ATC: C09BA04

Co-Presomyl Forte jest produktem leczniczym złożonym, zawierającym sól peryndoprylu - inhibitora konwertazy angiotensyny - z arginina oraz indapamid – moczopędny lek chlorosulfamylowy.

Właściwości farmakologiczne produktu leczniczego są wynikiem właściwości każdej z substancji czynnych rozpatrywanych oddzielnie oraz addycyjnego działania synergicznego obu tych substancji podawanych łącznie.

#### **Farmakologiczny mechanizm działania**

##### Związany z produktem leczniczym Co-Presomyl Forte

Co-Presomyl Forte wykazuje addycyjny synergizm działania przeciwnadciśnieniowego dwóch swoich składników.

##### Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II, która ma działanie obkurczające naczynia; poza tym enzym ten pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji o działaniu rozszerzającym naczynia, do nieaktywnych heptapeptydów.

Efektem tego jest:

- zmniejszone wydzielana aldosteronu,
- wzrost aktywności reninowej osocza na skutek zniesienia ujemnego sprzężenia zwrotnego z powodu zmniejszonej sekrecji aldosteronu
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, przy preferencyjnym działaniu na łożysko naczyniowe mięśni i nerek, bez towarzyszącej retencji soli i wody i bez odruchowej tachykardii w czasie przewlekłego leczenia.

Przeciwnadciśnieniowe działanie peryndoprylu ujawnia się również u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa poprzez swój aktywny metabolit, peryndoprylat. Pozostałe jego metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę serca:

- poprzez działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie będące następstwem zmian w metabolizmie prostaglandyn: powoduje zmniejszenie obciążenia wstępnego,

- poprzez zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: powoduje zmniejszenie obciążenia następczego.

Badania przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego,
- zwiększenie regionalnego przepływu krwi w mięśniach.

Stwierdzono również poprawę wyników testu wysiłkowego.

### Związany z indapamidem

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do grupy diuretyków tiazydowych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem i, w mniejszym stopniu, wydalanie potasu i magnezu, zwiększając tym samym objętość wydalanego moczu i wywierając działanie przeciwnadciśnieniowe.

### **Charakterystyka działania obniżającego ciśnienie**

#### Związana z produktem leczniczym Co-Presomyl Forte

U osób z nadciśnieniem tętniczym niezależnie od wieku Co-Presomyl Forte wywiera zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie krwi, zarówno skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej i stojącej. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się przez 24 godziny. Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się przed upływem miesiąca, bez zjawiska tachyfilaksji; przerwanie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”. W badaniach klinicznych obserwowano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego na skutek synergicznego działania obu tych składników produktu leczniczego.

W badaniu PICXEL prowadzonym metodą wieloośrodkowej, podwójnie ślepej, kontrolowanej aktywnym lekiem próby klinicznej z randomizacją oceniano na podstawie badania echokardiograficznego wpływ połączenia peryndoprylu/indapamid na przerost lewej komory w porównaniu z enalaprylem w monoterapii.

W badaniu PICXEL, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory (zdefiniowanym jako wskaźnik masy lewej komory (left ventricular mass index; LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  u mężczyzn i  $> 100 \text{ g/m}^2$  u kobiet) rozdzielano losowo na okres 1 roku albo do leczenia peryndoprylem z tert-butyloaminą 2 mg (co odpowiada 2,5 mg soli peryndoprylu z arginina)/ indapamidem 0,625 mg albo do leczenia enalaprylem 10 mg raz dziennie. Dawki leków modyfikowano w zależności od uzyskanej kontroli ciśnienia tętniczego, maksymalnie do 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (odpowiednik 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz dziennie. Jedynie 34% pacjentów pozostało na leczeniu peryndoprylem z tert-butyloaminą 2 mg (odpowiednik 2,5 mg peryndoprylu z arginina)/ indapamidem 0,625 mg (w porównaniu z 20% na enalaprylu 10 mg).

Na koniec leczenia wskaźnik LVMI zmniejszył się istotnie silniej w grupie peryndoprylu/indapamidu ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) niż w grupie enalaprylu ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) w całej objętej randomizacją populacji pacjentów. Różnica między grupami dla zmiany LVMI wyniosła  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5,-5)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Większy wpływ na LVMI obserwowano przy stosowaniu dawek peryndoprylu/indapamidu większych niż te zarejestrowane w produkcie leczniczym Co-Presomyl Forte.

W odniesieniu do ciśnienia tętniczego szacowane średnie różnice między grupami w populacji objętej randomizacją wynosiły:  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) dla skurczowego ciśnienia tętniczego i  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3,6,-0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, na korzyść peryndoprylu/indapamidu.

## Związana z peryndoprylem

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: w nadciśnieniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego obserwuje się w pozycji leżącej i stojącej.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie po podaniu pojedynczej dawki uzyskuje się między 4. a 6. godziną od podania leku. Działanie obniżające ciśnienie utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach stopień rezydualnego blokowania enzymu konwertującego angiotensynę jest nadal wysoki, sięgając około 80%.

U pacjentów odpowiadających na leczenie normalizację ciśnienia uzyskuje się po miesiącu leczenia a efekt ten utrzymuje się, bez zjawiska tachyfilaksji.

Przerwanie leczenia nie powoduje nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego "z odbicia".

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność dużych naczyń tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory.

W razie potrzeby, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do synergizmu addycyjnego. Połączenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę i tiazydowego leku moczopędnego zmniejsza ryzyko hipokaliemii związane ze stosowaniem samego leku moczopędnego.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan 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.

### Związana z indapamidem

Indapamid stosowany w monoterapii wywiera działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymujące się przez 24 godziny. Działanie to ujawnia się przy dawkach, przy których właściwości moczopędne są minimalnie wyrażone. Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic i zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego, całkowitego i w tętniczkach obwodowych. Indapamid zmniejsza przerost lewej komory.

Po przekroczeniu pewnego poziomu dawek tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych działanie hipotensyjne osiąga plateau, natomiast nadal zwiększa się ryzyko działań niepożądanych. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, dawki nie należy zwiększać.

Ponadto wykazano, że u osób z nadciśnieniem w leczeniu krótko-, średnio- i długoterminowym indapamid:

- Nie ma wpływu na gospodarkę lipidową (triglicerydy, cholesterol LDL i cholesterol HDL)
- Nie ma wpływu na metabolizm węglowodanów, nawet u osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Związane z produktem leczniczym Co-Presomyl Forte

Skojarzone podawanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu z podawaniem każdej substancji oddzielnie.

### Związane z peryndoprylem

#### Wchłanianie

Peryndopryl szybko się wchłania po podaniu doustnym i w ciągu godziny osiąga swoje maksymalne stężenie. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu trafia do krążenia w postaci aktywnego metabolitu peryndoprylatu. Poza peryndoprylatem, peryndopryl jest metabolizowany do 5 innych metabolitów, z których żaden nie jest aktywny. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3-4 godzin.

Zważywszy na to, że przyjmowanie pokarmu zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a więc i biodostępność, peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie w jednej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji nie związanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20% głównie z konwertazą angiotensyny, ale jest zależne od stężenia.

#### Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem a okres półtrwania niezwiązanej frakcji w fazie terminalnej wynosi około 17 godzin, co powoduje, że stan równowagi ustala się w ciągu 4 dni. Wydalanie peryndoprylatu jest zmniejszone u osób w podeszłym wieku a także u pacjentów z niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Pożądane jest dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z niewydolnością nerek w zależności od stopnia jej nasilenia (klirensu kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu w czasie dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu ulegają zmianie: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej ulega zmniejszeniu o połowę. Ilość powstającego peryndoprylatu jednak się nie zmniejsza i tym samym nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Liniowość lub nieliniowość

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

Związane z indapamidem

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu u ludzi jest osiągnięte po około godzinie od doustnego podania leku.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podanie wielokrotne nie prowadzi do akumulacji. Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22%) w postaci nieaktywnych metabolitów.

U pacjentów z niewydolnością nerek farmakokinetyka indapamidu się nie zmienia.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Co-Presomyl Forte wykazuje nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. U szczurów objawy nerkowe wydają się nie być bardziej nasilone. Połączenie to powoduje jednak toksyczne objawy żołądkowo-jelitowe z psów zaś u szczurów objawy toksyczności u matki wydają się być zwiększone (w porównaniu z peryndoprylem).

Niemniej jednak wymienione działania niepożądane wykazano przy poziomach dawek odpowiadających bardzo wyraźnemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowanymi dawkami terapeutycznymi.

Badania przedkliniczne prowadzone oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały właściwości genotoksycznych, rakotwórczych ani teratogennych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna hydrofobowa

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Maltodekstryna

Powidon (K 30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Otoczka tabletki (Opadry AMB White OY-B-28920):

Lecytyna (sojowa)

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Guma ksantan

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z HDPE z zakrętką z PP, zawierająca środek pochłaniający wilgoć.

Wielkość opakowania to 10, 14, 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Blistry z PA/Aluminium/LDPE/laminat ze środkiem pochłaniającym wilgoć/HDPE/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania to 10, 14, 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Brak szczególnych wymagań.

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlandia

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

20156

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 maja 2012

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

10/2021