

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Indipam, 4 mg + 1,25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 3,338 mg peryndoprylu, co odpowiada 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą + 1,25 mg indapamidu.

Substancje pomocnicze: 68,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletka w kształcie kapsułki o kolorze od białego do prawie białego, z oznaczeniem „I” dzielącym „4” po jednej stronie i oznakowaniem „>” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Co-Indipam jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu peryndoprylu w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Jedna tabletką produktu Co-Indipam o mocy 4 mg+1,25 mg raz na dobę, najlepiej rano przed posiłkiem.

Jeżeli jest to możliwe, zaleca się oddzielne zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

Produkt Co-Indipam o mocy 4 mg+1,25 mg należy stosować u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu Co-Indipam o mocy 2 mg+0,625 mg (jeśli jest dostępny). Jeżeli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem Co-Indipam o mocy 4 mg+1,25 mg.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

Leczenie należy rozpocząć po ocenie zmian ciśnienia tętniczego i czynności nerek.

Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4)

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

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się rozpoczynanie leczenia od odpowiedniej dawki poszczególnych substancji czynnych.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. Do standardowego postępowania medycznego należy częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

W przypadkach ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Co-Indipam nie należy stosować u dzieci i młodzieży z powodu nieustalonej skuteczności i tolerancji stosowania peryndoprylu, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na peryndopryl lub inne inhibitory ACE
- obrzęk naczynioruchowy (Quinckego) związany z leczeniem inhibitorami ACE w wywiadzie
- wrodzony/idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6)

Związane z indapamidem:

- nadwrażliwość na indapamid lub inne sulfonamidy
- ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
- encefalopatia wątrobowa
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby
- hipokaliemia
- ogólną zasadą jest niekojarzenie tego produktu z lekami, innymi niż przeciwyrtmiczne, które powodują torsades de pointes (patrz punkt 4.5)
- laktacja (patrz punkt 4.6).

Związane z peryndoprylem i indapamidem:

- Nadwrażliwość na jakiegokolwiek substancje pomocnicze

Z powodu braku wystarczających doświadczeń leczniczych produktu leczniczego Co-Indipam nie należy stosować:

- u pacjentów dializowanych
- u pacjentów z nieleczoną, niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:

W przypadku niskodawkowego produktu leczniczego Co-Indipam nie stwierdzono istotnego zmniejszenia działań niepożądanych produktu w porównaniu do najniższych dopuszczonych do stosowania poziomów dawkowania produktów wchodzących w jego skład stosowanych w monoterapii, z wyjątkiem hipokaliemii (patrz punkt 4.8). Nie można wykluczyć zwiększonej częstości występowania reakcji idiosynkratycznych, jeśli pacjent zostanie narażony równocześnie na dwa nowe dla niego leki hipotensyjne. W celu zmniejszenia tego ryzyka do minimum, pacjent powinien być poddawany ścisłej obserwacji.

Lit:

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

Związane z peryndoprylem:

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U osób z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników sprzyjających rozwojowi powikłań neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyńniową, u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem bądź u pacjentów ze współistnieniem powyższych stanów, zwłaszcza gdy występowała u nich uprzednio niewydolność nerek. U niektórych z omawianych osób rozwijały się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe badania liczby białych krwinek. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączkę).

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem, obserwowano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani. Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. W takich przypadkach należy szybko przerwać stosowanie peryndoprylu, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące jedynie twarz i wargi zazwyczaj ustępują bez leczenia, można jednak zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzek naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może być śmiertelny. Zajęcie języka, głośni lub krtani może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych. Należy wówczas natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono obejmować podskórne podanie roztworu adrenaliny w stosunku 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitora ACE w wywiadzie może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas stosowaniu leku z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Opisywano występowanie jelitowego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów tych występował ból brzucha (z nudności lub wymiotami lub bez); w niektórych przypadkach nie stwierdzono wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy i stężenia esterazy C-1 utrzymywały się w normie. Obrzek naczynioruchowy został rozpoznany na podstawie procedur diagnostycznych obejmujących badanie metodą tomografii komputerowej lub USG bądź też podczas operacji. Objawy ustąpiły po odstawieniu inhibitora ACE. Jelitowy obrzek naczynioruchowy należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi ból brzucha.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego:

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 ostrożnie u pacjentów z alergią podczas odczulania. Należy unikać ich stosowania u pacjentów poddanych immunoterapii jadem owadów. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE, przynajmniej na 24 godziny przed rozpoczęciem leczenia odczulającego, u pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE, jak i leczenia odczulającego.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE rzadko obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu podczas aferezy lipoprotein o niskiej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu. Reakcji tych unikano poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed kolejnymi zabiegami aferezy.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69®), którzy przyjmowali inhibitor ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku hipotensyjnego z innej grupy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu:

Ogólnie nie zaleca się stosowania peryndoprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas lub solami potasu (patrz punkt 4.5).

Ciąża i laktacja:

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE w trakcie ciąży. O ile kontynuowanie leczenia inhibitorem ACE nie zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić terapię na stosowanie alternatywnych leków hipotensyjnych o potwierdzonej charakterystyce bezpieczeństwa do stosowania w trakcie ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast zakończyć oraz, o ile jest to właściwe, należy rozpocząć stosowanie leczenia alternatywnego. (Patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stosowanie peryndoprylu nie jest zalecane w trakcie karmienia piersią.

Związane z indapamidem:

W przypadku uszkodzenia wątroby, tiazydowe leki moczopędne i leki moczopędne działające podobnie do leków tiazydowych mogą powodować rozwój encefalopatii wątrobowej. W przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej lek moczopędny należy natychmiast odstawić.

Nadwrażliwość na światło:

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości na światło podczas stosowania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości na światło w trakcie leczenia zaleca się jego zaprzestanie. Jeśli zostanie uznane za konieczne ponowne podanie leku moczopędnego, zaleca się chronić odsłonięte części ciała przed słońcem lub przed sztucznymi źródłami emisji promieniowania UVA.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

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 istniejących wcześniej, objawowych zmian nerkowych i u których badania krwi wykazują niewydolność nerek o charakterze czynnościowym, leczenie należy przerwać i ewentualnie rozpocząć ponownie, albo w niskiej dawce, albo z użyciem tylko jednego ze składników produktu leczniczego.

U tych pacjentów zwykła obserwacja medyczna będzie obejmować częste kontrole stężenia potasu i kreatyniny – po dwóch tygodniach leczenia, a następnie co dwa miesiące w trakcie okresu stabilnego leczenia. Niewydolność nerek stwierdzano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z istniejącą wcześniej niewydolnością nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Nie zaleca się na ogół stosowania produktu leczniczego w przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub jedynej czynnej nerki.

Niedociśnienie i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej:

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego u osób z utrzymującym się niedoborem sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy wykonywać regularne badania pod kątem objawów klinicznych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, zwłaszcza w przypadku współistniejącego epizodu biegunki lub wymiotów. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

W przypadku znacznego niedociśnienia tętniczego może być konieczne podanie wlewu dożylnego izotonicznego roztworu chlorku sodu.

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po ustabilizowaniu się objętości wewnątrznaczyniowej i ciśnienia tętniczego leczenie można rozpocząć ponownie od mniejszej dawki lub od stosowania tylko jednego ze składników produktu leczniczego.

Stężenie potasu:

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

Substancje pomocnicze:

Produktu Co-Indipam nie powinni przyjmować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi schorzeniami typu nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp czy zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Związane z peryndoprylem:

Kaszel:

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia, po odstawieniu produktu leczniczego. Kaszel wywołany stosowaniem produktu z tej grupy należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu. Jeśli leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny pozostaje najkorzystniejszym sposobem postępowania, można rozważyć możliwość jego kontynuacji.

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii lub w skojarzeniu u dzieci i młodzieży.

Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadkach niewydolności serca, zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej itd.):

Obserwowano znaczną stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza podczas znacznych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, tzn. u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem. Hamowanie układu RAA 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, interpretowane jako czynnościowa niewydolność nerek. Czasem (choć rzadko) może to mieć ostry charakter od samego początku, przy zmiennym okresie do rozpoczęcia choroby. W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od stosowania mniejszej, zwiększanej stopniowo dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę początkową należy dostosować do reakcji ciśnienia tętniczego na leczenie, zwłaszcza w przypadkach zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, w celu uniknięcia nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą:

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego występuje u wszystkich chorych, jednak szczególną opieką powinni zostać objęci pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami krążenia mózgowego. W tych przypadkach leczenie należy zaczynać od małych dawek.

Nadciśnienie tętnicze naczyniowo-nerkowe:

Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Niemniej jednak, inhibitor konwertazy angiotensyny może być stosowany u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na zabieg chirurgiczny lub u pacjentów, u których leczenie operacyjne nie jest możliwe. Jeśli produkt leczniczy Co-Indipam zostanie zalecony pacjentom ze stwierdzonym zwężeniem tętnicy nerkowej lub z podejrzeniem takiego zwężenia, leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych, od niskiej dawki, z obserwacją czynności nerek i stężenia potasu, ponieważ u niektórych pacjentów może dojść do czynnościowej niewydolności nerek, która ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Inne grupy ryzyka:

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopnia IV) lub u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (z samoistną tendencją do zwiększenia stężenia potasu) leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od zredukowanej dawki początkowej. Nie należy kontynuować leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z chorobą niedokrwienną serca: inhibitor ACE należy dodać do beta-adrenolityku.

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE.

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia u pacjentów rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu niskiej aktywności reninowej osocza występującej w populacji pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze tej rasy.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie ogólne:

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

Zwężenie zastawki aortalnej lub dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa:

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

Niewydolność wątroby:

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiązało się z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do piorunującej martwicy wątroby i (czasem) śmierci. Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia:

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Do pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, z pogorszeniem czynności nerek, w wieku (> 70 lat), z cukrzycą, z incydentami chorobowymi, w szczególności z odwodnieniem, ostrą dekompenzacją czynności serca, z kwasicą metaboliczną i pacjenci przyjmujący leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub

zamienniki soli kuchennej zawierające potas, a także osoby przyjmujące inne leki, których stosowanie jest związane z podwyższeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasem śmiertelne zaburzenia rytmu serca. W przypadku uznania równoczesnego przyjmowania jednego z wyżej wymienionych leków za konieczne zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.5).

Związane z indapamidem:

Gospodarka wodno-elektrolitowa:

Stężenia sodu:

Należy je oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie kontrolować 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 jego regularna kontrola. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów z grup ryzyka: w podeszłym wieku, z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Stężenia potasu:

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz innymi lekami moczopędnymi o podobnym działaniu wiąże się ze znacznym ryzykiem zmniejszenia stężenia potasu z hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku zmniejszenia stężenia potasu na początku leczenia ($< 3,4$ mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i (lub) osoby niedożywione, leczone wieloma lekami lub nie, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą niedokrwinną serca i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność sercową glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca. Do grupy ryzyka należą również pacjenci z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od tego, czy zaburzenie to jest wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie do zaburzeń typu torsades de pointes, które mogą być śmiertelne. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częste oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenia stężenia potasu powinny być wykonane w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać to zaburzenie.

Stężenie wapnia:

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać i wykonać badania oceniające czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi:

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

Kwas moczowy:

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny moczanowej.

Czynność nerek a leki moczopędne:

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub gdy jest ona zaburzona tylko w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny poniżej 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l u dorosłych).

U osób w podeszłym wieku w ocenie stężenia kreatyniny należy uwzględnić wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

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

gdzie, wiek wyrażony w latach, masa ciała w kg, stężenie kreatyniny w osoczu w mikromolach/l

Wzór ten odnosi się do mężczyzn w podeszłym wieku; w przypadku kobiet otrzymaną wartość należy pomnożyć przez 0,85.

Hipowolemia związana z utratą sodu i wody, która może występować na początku leczenia lekami moczopędnymi, może spowodować zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, co może prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek.

Sportowcy:

Należy pamiętać, że substancja czynna wchodząca w skład leku może powodować fałszywie dodatni wynik testów antydopingowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:

Jednoczesne stosowanie niezalecane:

Lit: podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów może zwiększać poziom litu oraz nasilać ryzyko działania toksycznego litu podczas przyjmowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się podawania peryndoprylu z litem, jednak jeżeli stosowanie tych leków w skojarzeniu jest konieczne, należy często oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności:

- Baklofen: Nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi. Konieczne jest kontrolowanie ciśnienia krwi oraz czynności nerek i w razie konieczności dostosowanie dawki leku hipotensyjnego.

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego według schematów dawkowania przeciwzapalnego, inhibitorów COX-2 i niewybiórczych NLPZ) może zmniejszać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym wystąpienia ostrej niewydolności nerek, i do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą niewydolnością nerek. Połączenie to należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być właściwie nawodnieni i należy rozważyć skontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnego leczenia, a następnie jej okresowe kontrole.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:

- Leki przeciwdepresyjne typu imipraminy (trójpierścieniowe), neuroleptyki: nasilenie działania hipotensyjnego i ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej (efekt addycyjny).

- Kortykosteroidy, tetrakosaktyd: Osłabienie działania hipotensyjnego (zatrzymanie soli i wody wywoływane przez kortykosteroidy).

- Inne leki hipotensyjne: Stosowanie innych produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze z peryndoprylem/indapamidem może wiązać się z nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Związane z peryndoprylem:

Jednoczesne stosowanie niezalecane:

- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skojarzeniu), potas (sole): Inhibitory ACE osłabiają wywoływaną przez leki moczopędny utratę potasu. Leki

moczopędne oszczędzające potas np. spironolakton, triamteren lub amilorid, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do znacznego (potencjalnie śmiertelnego) zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Gdy jednoczesne stosowanie peryndoprylu z tymi lekami jest wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy stosować je ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy i wykonywać kontrolne badania EKG.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności:

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy o działaniu hipoglikemicznym): Interakcje opisywano po stosowaniu kaptoprylu i enalaprylu.

Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może zwiększać działanie hipoglikemizujące u cukrzyków leczonych insuliną lub sulfonamidami przeciwcukrzycowymi. Bardzo rzadko mogą wystąpić epizody hipoglikemii (poprawa tolerancji glukozy ze związanym z nią zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę).

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:

- Allopurinol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, układowe kortykosteroidy lub prokainamid: Jednoczesne podawanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększenia ryzyka leukopenii.

- Środki znieczulające ogólnie: Inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych środków znieczulających ogólnie.

- Leki moczopędne (tiazydowe lub pętłowe leki moczopędne): wcześniejsze stosowanie leków moczopędnych w wysokiej dawce może doprowadzić do hipowolemii i ryzyka niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.

- Złoto:

U pacjentów stosujących złoto w zastrzykach (aurotiojabłeczian sodu) równocześnie z inhibitorem ACE, m.in. peryndoprylem, rzadko opisywano reakcje przypominające reakcję po podaniu azotanów (do objawów należą zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Związane z indapamidem:

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności:

- Leki wywołujące zaburzenia rytmu typu torsades de pointes: Ze względu na ryzyko hypokalemii, indapamid należy podawać ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które indukowały zaburzenia rytmu typu torsades de pointes, takimi jak leki przeciwwarystyczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dizopiryd); leki przeciwwarystyczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre neuroleptyki (chlorpromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, **sultopryd**, tiapryd), butyrofenony (droperidol, haloperidol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cisapryd, difemanil, dożylna erytromycyna, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, dożylna winkamina, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać hipokaliemii i wyrównywać zaburzenia oraz monitorować odstęp QT.

- Leki zmniejszające stężenie potasu: amfoterycyna B (podawane dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (podawane ogólnie), tetrakozaktyd, długotrwale podawane leki przeczyszczające: zwiększenie ryzyka hipokaliemii (efekt addycyjny). Konieczne jest kontrolowanie stężenia potasu i w razie potrzeby skorygowanie jego zaburzeń; szczególną ostrożność należy zachować w przypadkach leczenia glikozydami nasercowymi.

Należy stosować niestymulujące leki przeczyszczające.

- Glikozydy nasercowe: Zmniejszenie stężeń potasu wywołane przez indapamid może nasilać toksyczność glikozydów nasercowych. Należy kontrolować stężenia potasu i wykonywać kontrolne badania EKG, a w razie potrzeby należy ponownie rozważyć wskazania do leczenia.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:

- Metformina: Kwasica mleczanowa wywołwana przez metforminę, powodowana przez potencjalną czynnościową niewydolność nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a w szczególności pętlowych leków moczopędnych. Nie należy stosować metforminy, gdy stężenie

kreatyniny w osoczu przekracza 15 mg/l (135 mikromoli/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 mikromoli/l) u kobiet.

- Środki kontrastujące zawierające jod: W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem leków moczopędnych istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza jeśli zastosowano duże dawki środka kontrastującego zawierającego jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

- Wapń (sole): Ryzyko zwiększonego stężenia wapnia z powodu zmniejszenia eliminacji wapnia z moczem.

- Cyklosporyna: Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny bez zmiany stężenia cyklosporyny we krwi, nawet przy braku niedoborów wody i elektrolitów.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Związane z peryndoprylem:

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4)

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka skutków teratogennych po narażeniu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie były miarodajne, ale nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile dalsze leczenie inhibitorem ACE nie zostanie uznane za bezwzględnie konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy je zmienić na stosowanie alternatywnych leków hipotensyjnych o potwierdzonym bezpieczeństwie stosowania w trakcie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży należy natychmiast zakończyć leczenie inhibitorami ACE i w razie potrzeby należy wdrożyć leczenie alternatywne.

Przedłużona ekspozycja ludzkiego płodu na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży stanowi znany czynnik fetotoksyczny (powodujący zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) i toksyczny dla noworodka (powodujący niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemię) (patrz również punkt 5.3). W przypadku narażenia na peryndopryl od drugiego trymestru ciąży zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki. Dzieci, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być poddawane ścisłej obserwacji pod kątem niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Związane z indapamidem:

Długotrwałe narażenie na działanie tiazydów w trzecim trymestrze ciąży może prowadzić do zmniejszenia objętości osocza u matki, jak również przepływu krwi przez macicę i łożysko, co może spowodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i opóźnienie wzrostu płodu. Co więcej, obserwowano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u niemowląt po narażeniu na te leki krótko przed terminem porodu.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Co-Indipam jest przeciwwskazany do stosowania w okresie karmienia piersią. Nie są dostępne żadne informacje dotyczące stosowania peryndoprylu w okresie karmienia piersią, więc nie zaleca się jego stosowania w tym okresie i preferuje się stosowanie alternatywnych leków o lepiej udokumentowanym bezpieczeństwie w omawianym okresie, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Indapamid jest wydzielany z mlekiem. Indapamid jest blisko spokrewniony z tiazydowymi lekami moczopędnymi, które wiązano ze zmniejszaniem lub nawet całkowitym zahamowaniem laktacji, gdy podawano je w okresie karmienia piersią. Może wystąpić nadwrażliwość na leki z grupy sulfonamidów, hipokaliemia i żółtaczka jąder podkorowych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Związane z peryndoprylem, indapamidem oraz w połączeniu peryndopryl+indapamid:

Żadna z dwóch substancji czynnych ani produkt złożony nie wpływają bezpośrednio na koncentrację uwagi, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia lub po zastosowaniu dodatkowo innego leku hipotensyjnego. W takiej sytuacji zdolność prowadzenia samochodu i obsługi urządzeń mechanicznych może być obniżona.

4.8 Działania niepożądane

Podawanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia występuje u 4% pacjentów leczonych produktem Co-Indipam (stężenie potasu < 3,4 mmol/l).

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko:

- Małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.
- Opisywano występowanie niedokrwistości (patrz punkt 4.4) po stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny w szczególnych okolicznościach (u pacjentów z przeszczepioną nerką, u pacjentów poddawanych hemodializie).

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często:

- Zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego:

Często:

- Parestezje, bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Bardzo rzadko

- Uczucie splątania

Zaburzenia oka:

Często:

- Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika:

Często:

- Szumy uszne

Zaburzenia naczyniowe:

Często:

- Niedociśnienie tętnicze, ortostatyczne lub nie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko:

- Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, dławica piersiowa i zawał serca, prawdopodobnie wtórne w stosunku do nasilenia niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często:

- Po stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano suchy, uporczywy kaszel, ustępujący bez leczenia po odstawieniu produktu leczniczego. W przypadku diagnostyki różnicowej należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną.

- Dusznosć

Niezbyt często:

- Skurcz oskrzeli

Bardzo rzadko:

- Eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często:

- Zaparcia, suchość jamy ustnej, nudności, ból w nadbrzuszu, bóle brzucha, zaburzenia smaku, wymioty, objawy dyspeptyczne, biegunka

Bardzo rzadko:

- Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko:

- Cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)

Nieznana:

W przypadku niewydolności wątroby istnieje możliwość pojawienia się encefalopatii wątrobowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:

- Wysypka, świąd, grudkowo-plamiste wysypki

Niezbyt często:

- Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, jamy ustnej, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4)

- Reakcje nadwrażliwości, głównie skórnej, u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych i z astmą.

- Rumień.

- Możliwe pogorszenie objawów istniejącego ostrego toczenia rumieniowatego układowego.

Bardzo rzadko:

- Rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórkowa, zespół Stevensa-Johnsona. Opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często:

- Skurcze mięśniowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często:

- Niewydolność nerek

Bardzo rzadko:

- Ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często:

- Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często:

- Osłabienie

Niezbyt często:

- Nadmierne pocenie się

Badania diagnostyczne:

- Zmniejszenie stężenia potasu, ze szczególnie ciężkim zmniejszeniem stężenia potasu u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszenie stężenia sodu z hipowolemią, powodujące odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.
- Zwiększenie stężenia kwasu moczowego i stężenia glukozy we krwi w trakcie leczenia.
- Niewielkie zwiększenie stężenia mocznika oraz kreatyniny w osoczu, odwracalne po zakończeniu leczenia. Zwiększenie to jest częstsze w przypadkach zwężenia tętnicy nerkowej, nadciśnienia tętniczego leczonego lekami moczopędnymi i niewydolności nerek.
- Zwiększenie stężenia potasu, na ogół przemijające.

Rzadko:

- Zwiększenie stężenia wapnia w osoczu.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobnym objawem po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, bolesnymi skurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania lub skąpomoczem, który może prowadzić do bezmoczności (z powodu hipowolemii).

Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu lub potasu). Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, mają na celu szybką eliminację zażytego leku poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnienie niedoborów wodno-elektrolitowych. Pacjent powinien być hospitalizowany w specjalistycznym ośrodku do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

W przypadku wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy umieścić pacjenta w pozycji leżącej z głową ułożoną niżej. W razie potrzeby należy podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów.

Peryndoprylat, czynny metabolit peryndoprylu, może zostać usunięty z organizmu metodą dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne, kod ATC: C09BA04

Produkt Co-Indipam jest produktem leczniczym złożonym z soli *tert*-butyloaminowej peryndoprylu – inhibitora konwertazy angiotensyny – i indapamidu – chlorosulfamoidowego leku moczopędnego. Właściwości farmakologiczne produktu są pochodnymi właściwości każdej z substancji czynnych, które w skojarzeniu wykazują działanie addycyjne.

Farmakologiczny mechanizm działania

Produktu leczniczego Co-Indipam:

Produkt złożony z perindoprylu i indapamidu wykazuje addycyjne działanie obniżające ciśnienie dwóch zawartych w nim składników.

Peryndoprylu:

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję o działaniu naczynioskurczowym. Enzym ten dodatkowo stymuluje wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz stymuluje rozkład bradykininy – substancji rozszerzającej naczynia – do nieczynnych heptapeptydów.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu,
- zwiększenie aktywności reninowej osocza w wyniku zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego z powodu zmniejszenia sekrecji aldosteronu,
- zmniejszenie oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania sodu i wody oraz odruchowej tachykardii (w leczeniu przewlekłym).

Działanie hipotensyjne peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieczynne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego poprzez:

- działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne serca,
- zmniejszenie oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następne serca.

Badania przeprowadzone z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wykazały następujące działania leku:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu naczyniowego,
- zwiększenie pojemności minutowej oraz poprawa wskaźnika sercowego,
- zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów krwi przez mięśnie.

Stwierdzono również poprawę wyników testów wysiłkowych.

Indapamidu:

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje reabsorpcję sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie przez nerki wydalania sodu i chlorków oraz, w mniejszym stopniu, potasu i magnezu, co zwiększa objętość wydalanego moczu i działa przeciwnadciśnieniowo.

Charakterystyka działania obniżającego ciśnienie

Dotyczy produktu zawierającego peryndopryl i indapamid łącznie

Lek zawierający peryndopryl i indapamid wywiera zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej i stojącej, niezależnie od wieku pacjenta. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymuje się 24 godziny. Obniżenie ciśnienia krwi uzyskiwane jest po okresie krótszym niż miesiąc, bez zjawiska tachyfilaksji. Zakończenie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”. Podczas badań klinicznych obserwowano, że jednoczesne

podawanie peryndoprylu i indapamidu powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego będące wynikiem synergicznego działania obu składowych produktu.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z czynnie leczoną grupą kontrolną badaniu klinicznym PICXEL oceniano metodą badań echokardiograficznych wpływ skojarzenia peryndopryl/indapamid na przerost lewej komory (LVH) w porównaniu do enalaprylu w monoterapii.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i LVH (definiowanym jako wskaźnik masy lewej komory (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn i $> 100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) zostali przydzieleni w sposób randomizowany do grupy otrzymującej peryndopryl 2 mg/indapamid 0,625 mg lub do grupy otrzymującej enalapryl w dawce 10 mg raz na dobę, w ramach leczenia trwającego jeden rok. Dawkę dostosowywano w zależności od stopnia kontroli ciśnienia tętniczego, do maksymalnej dawki peryndoprylu 8 mg i indapamidu 2,5 mg lub enalaprylu 40 mg raz na dobę. Tylko u 34% pacjentów kontynuowano leczenie peryndoprylem/indapamidem w dawce 2 mg/0,625mg (wobec 20%, u których kontynuowano podawanie enalaprylu w dawce 10 mg).

Pod koniec leczenia uzyskano istotne zmniejszenie LVMI w grupie otrzymującej peryndopryl/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) w porównaniu do grupy leczonej enalaprylem ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej populacji randomizowanych pacjentów. Różnica pomiędzy grupami pod względem zmiany LVMI wynosiła $-8,3$ (95% CI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Większy wpływ na LVMI uzyskano po zastosowaniu produktu peryndoprylu/indapamidu w dawkach wyższych niż dozwolone do stosowania w przypadku omawianego tu produktu.

Nawiązując do ciśnienia tętniczego, szacowane średnie różnice pomiędzy grupami w randomizowanej populacji wynosiły odpowiednio $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) w przypadku skurczowego ciśnienia tętniczego i $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego, na korzyść grupy otrzymującej peryndopryl/indapamid.

Związane z peryndoprylem:

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Powoduje zmniejszenie wysokości ciśnienia zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, w pozycji leżącej i stojącej.

Działanie hipotensyjne osiąga maksymalne nasilenie po upływie od 4 do 6 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Istnieje znaczny stopień rezydualnej blokady konwertazy angiotensyny po 24 godzinach – około 80%. U pacjentów, którzy reagują na leczenie, normalizację ciśnienia tętniczego uzyskuje się po miesiącu i utrzymuje się ona bez tachyfilaksji.

Odstawienie produktu leczniczego nie wywiera efektu „z odbicia” na nadciśnienie tętnicze.

Peryndopryl ma właściwości naczyniorozszerzające i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych oraz koryguje zmiany histomorfometryczne w tętnicach oporowych i prowadzi do zmniejszenia przerostu lewej komory.

Dodatknie w razie potrzeby tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do działania synergistycznego typu addycyjnego.

Jednoczesne stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny i tiazydowego leku moczopędnego zmniejsza ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez leczenie środkiem moczopędnym.

Związane z indapamidem:

Indapamid w monoterapii wywiera działanie hipotensyjne utrzymujące się przez 24 godziny.

Działanie to osiąga się po dawkach, po których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic i zmniejszenia oporów: całkowitego i tętniczek obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

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

W leczeniu długo-, średnio- i krótkoterminowym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:

- nie wpływa na metabolizm lipidów: triglicerydów oraz frakcji LDL i HDL cholesterolu,
- nie wpływa na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produktu leczniczego zawierającego peryndopryl i indapamid:

Jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do stosowania każdego z tych leków w monoterapii.

Peryndoprylu:

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Produkt osiąga maksymalne stężenie w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę. Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanej dawki peryndoprylu przedostaje się do krwioobiegu jako czynny metabolit – peryndoprylat. Oprócz aktywnego peryndoprylatu, peryndopryl jest metabolizowany do pięciu innych metabolitów, które nie są aktywne. Peryndoprylat osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu od 3 do 4 godzin.

Spożycie pokarmów zmniejsza konwersję do peryndoprylatu, a zatem również dostępność biologiczną produktu leczniczego. Z tego powodu sól tert-butyloaminową peryndoprylu należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

Wykazano istnienie liniowej zależności pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu. Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Peryndoprylat wiąże się z białkami osocza w 20%, przede wszystkim z konwertazą angiotensyny, a stopień związania z białkami zależy od stężenia omawianej substancji w osoczu.

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, przy czym okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi około 17 godzin, w związku z czym stan równowagi stężenia tego metabolitu w osoczu jest osiągany w ciągu 4 dni.

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku, a także u osób z niewydolnością serca lub nerek. Pożądane jest skorygowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w zależności od stopnia jego nasilenia (klirens kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu w wyniku dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej ulega u nich redukcji o połowę. Nie stwierdza się jednak zmniejszenia powstającej ilości peryndoprylatu i nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Indapamidu:

Indapamid szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego.

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane u ludzi po około jednej godzinie. Indapamid wiąże się z białkami osocza w 79%.

Okres półtrwania indapamidu 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 z kałem (22% dawki) w postaci nieczynnych metabolitów.

U pacjentów z niewydolnością nerek nie stwierdza się zmian farmakokinetyki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy zawierający peryndopryl i indapamid wykazuje nieznacznie zwiększoną toksyczność niż jego składniki. Objawy ze strony nerek nie wydają się być bardziej nasilone w badaniach na szczurach. Leczenie skojarzone peryndoprylem z indapamidem powoduje jednak

zaburzenia żołądkowo-jelitowe u psów, a u szczurów objawy toksyczności u matek wydają się być bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem).

Obserwowane działania niepożądane zależą jednak od dawki i odznaczają się znacznym marginesem bezpieczeństwa w porównaniu z zastosowaną dawką terapeutyczną.

Badania przedkliniczne, wykonywane oddzielnie z użyciem peryndoprylu i indapamidu, nie wykazały genotoksycznych, rakotwórczych lub teratogennych właściwości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium
Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Arrow Poland S.A.
Al. Jana Pawła II 23
00-854 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15996

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

30-09-2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22-06-2013