

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Prenessa, 8 mg + 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 6,68 mg peryndoprylu oraz 2,5 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 134,96 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Co-Prenessa wskazany jest w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których skojarzone leczenie peryndoprylem i indapamidem, w tych samych dawkach, pozwoliło uzyskać kontrolę ciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletki raz na dobę, najlepiej rano przed posiłkiem.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy korygować, biorąc pod uwagę wiek, masę ciała i płeć pacjenta. Pacjenci w wieku podeszłym mogą przyjmować produkt leczniczy Co-Prenessa pod warunkiem, że czynność nerek jest prawidłowa oraz po uwzględnieniu reakcji na leczenie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4)

U pacjentów z ciężkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa jest przeciwwskazane.

Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z klirens kreatyniny większym lub równym 60 ml/min.

Ocena stanu pacjenta powinna uwzględniać częste oznaczenia stężenia kreatyniny i potasu.

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

Produkt leczniczy Co-Prenessa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Co-Prenessa nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu stosowanego w monoterapii i w leczeniu skojarzonym w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na peryndopryl lub na jakikolwiek inny inhibitor ACE;
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego), związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE;
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Przeciwwskazania związane indapamidem:

- nadwrażliwość na indapamid lub na jakikolwiek inny lek z grupy sulfonamidów;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min);
- encefalopatia wątrobowa;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- hipokaliemia;
- zazwyczaj nie zaleca się skojarzenia tego produktu leczniczego z innymi niż przeciwartmyczne lekami, które wywołują częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5);
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazania związane z produktem leczniczym Co-Prenessa:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężkie i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min).

Ze względu na brak dostatecznego doświadczenia terapeutycznego, produkt leczniczy Co-Prenessa nie powinien być stosowany u:

- pacjentów poddawanych dializoterapii;
- pacjentów z nieleczoną, niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego podawania litu wraz produktem złożonym zawierającym peryndopryl i indapamid (patrz punkt 4.5).

Dotyczące peryndoprylu

Neutropenia/ agranulocytoza

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano neutropenię/ agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopurynol lub prokainamid, lub w przypadku współistnienia tych czynników ryzyka, zwłaszcza, jeśli już wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, w kilku przypadkach oporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani był rzadko zgłaszany u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym peryndopryl. Może on wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W razie wystąpienia takich objawów leczenie należy natychmiast przerwać, a pacjenta należy obserwować, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg ustępuje zwykle samoistnie, Leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może prowadzić do zgonu pacjenta. W przypadkach obrzęku języka, głośni lub krtani, który może powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie, które może obejmować podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny 1:1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) podtrzymywanie drożności dróg oddechowych.

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

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

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. sirolimus, ewerolimus, temsirolimus)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory mTOR (np. sirolimus, ewerolimus, temsirolimus) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z lub bez zaburzeń oddechowych) (patrz punkt 4.5).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych (osy, pszczoły) opisywano pojedyncze przypadki występowania przedłużonych, groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Dlatego, u pacjentów z alergiami poddawanych odczulaniu, inhibitory ACE należy stosować ostrożnie i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadami. Reakcjom tym można zapobiec poprzez odstawienie inhibitora ACE, na co najmniej 24 godziny przed odczulaniem u pacjentów, którzy wymagają leczenia inhibitorami ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje

rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci poddawani hemodializoterapii

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

Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasu

Zwykle nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub soli potasu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

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

Dotyczące indapamidu

W zaburzeniach czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać podawanie leków moczopędnych.

Nadwrażliwość na światło

W czasie leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło w czasie leczenia, zaleca się jego przerwanie. Jeżeli ponowne podanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę odsłoniętych powierzchni skóry przed słońcem i sztucznym promieniowaniem UVA.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez wcześniejszej, jawnej choroby nerek, u których badania krwi wskazują ich niewydolność, leczenie powinno być przerwane i ewentualnie rozpoczęte ponownie, mniejszą dawką lub tylko jedną z substancji czynnych produktu.

U tych pacjentów rutynowe kontrole medyczne powinny obejmować częste oznaczenia stężenia potasu i kreatyniny - najpierw po dwóch tygodniach, a następnie co dwa miesiące podczas całego okresu leczenia stałą dawką. Niewydolność nerek zgłaszano przede wszystkim u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub ze współistniejącą niewydolnością nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Produktu leczniczego zwykle nie zaleca się u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub u pacjentów z jedną czynną nerką.

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

U pacjentów z niedoborem sodu istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia (w szczególności u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Z tego względu należy prowadzić systematyczną ocenę objawów klinicznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, które mogą wystąpić przy towarzyszących

epizodach biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczne niedociśnienie może wymagać zastosowania dożylnego wlewu roztworu soli fizjologicznej. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po wyrównaniu objętości krwi i ciśnienia tętniczego, leczenie można ponownie rozpocząć mniejszą dawką lub tylko jedną z substancji czynnych produktu.

Stężenie potasu

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z indapamidem nie zapobiega hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów z niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku jakiegokolwiek leku przeciwnadciśnieniowego podawanego w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Co-Prenessa nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dotyczące peryndoprylu

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny zgłaszano występowanie suchego kaszlu. Kaszel jest uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny jest nadal wskazane, można rozważyć kontynuację leczenia.

Dzieci i młodzież

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

Ryzyko niedociśnienia i (lub) niewydolności nerek (w przypadkach niewydolności serca, zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, itp.)

Obserwowano znaczne pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron zwłaszcza w przypadku znacznych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (dieta z ograniczeniem sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z wyjściowo niskim ciśnieniem tętniczym, ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Hamowanie tego układu za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce oraz w trakcie pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagły spadek ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, związany z czynnościową niewydolnością nerek. Czasami, choć rzadko, może mieć ona ostry początek i występować w różnym czasie od rozpoczęcia leczenia.

W takich przypadkach leczenie należy rozpoczynać od mniejszej dawki, następnie stopniowo ją zwiększając.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy skontrolować czynność nerek i stężenie potasu. Początkową dawkę należy dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza u pacjentów z niedoborem wody i elektrolitów), aby uniknąć nagłego niedociśnienia.

Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą

Ryzyko niedociśnienia dotyczy wszystkich pacjentów, lecz szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami krążenia mózgowego. Leczenie należy u nich rozpoczynać od małych dawek.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego polega na rewaskularyzacji. Stosowanie inhibitorów ACE może być jednak korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na zabieg rewaskularyzacyjny lub, gdy taki zabieg nie jest możliwy.

W przypadku, gdy produkt leczniczy Co-Prenessa ma być zastosowany u pacjenta ze zwężeniem tętnicy nerkowej lub takim podejrzeniem, leczenie należy rozpocząć w warunkach szpitalnych, od dawki mniejszej niż jedna tabletka produktu leczniczego Co-Prenessa, 8 mg + 2,5 mg.

Inni pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka

Leczenie pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopnia IV) lub z cukrzycą insulinozależną (samoistna skłonność do hiperkaliemii) powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarskim i z zastosowaniem zmniejszonej dawki początkowej. Dlatego produkt leczniczy Co-Prenessa, 8 mg + 2,5 mg nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową serca nie należy przerywać leczenia lekami beta-adrenolitycznymi; inhibitor ACE powinien zostać dołączony do leków beta-adrenolitycznych.

Pacjenci z cukrzycą

Stężenie glukozy we krwi powinno być uważnie kontrolowane u pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, zwłaszcza w trakcie pierwszego miesiąca przyjmowania inhibitora ACE.

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, peryndopryl wykazuje wyraźnie mniejszą skuteczność przeciwnadciśnieniową u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie ze względu na większą częstość małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie w przypadkach znieczulenia ogólnego, zwłaszcza, gdy stosowane leki znieczulające mają działanie hipotensyjne. Z tego względu, o ile to możliwe, zaleca się przerwanie przyjmowania długo działających inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak peryndopryl, na jeden dzień przed operacją.

Zwężenie zastawki dwudzielnej lub aortalnej/ kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE dochodzi do wystąpienia zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej rozwijającej się w piorunującą martwicę wątroby, prowadzącą (czasami) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub u których doszło do znaczącego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do czynników ryzyka rozwoju hiperkaliemii należy niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (> 70 lat), cukrzyca, współistniejące choroby, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, a także innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie suplementów potasu, diuretyków oszczędzających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Hiperkaliemia może powodować poważne i niekiedy śmiertelne zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków uważa się za nieodzowne, należy stosować je z ostrożnością, często kontrolując stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Dotyczące indapamidu

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu

Stężenie sodu należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia. Wszystkie leki moczopędne mogą zmniejszać stężenie sodu, co może mieć poważne następstwa. Zmniejszenie stężenia sodu początkowo może nie dawać objawów klinicznych i z tego też względu jego monitorowanie ma podstawowe znaczenie. U pacjentów w podeszłym wieku oraz z marskością wątroby badania powinny być wykonywane częściej (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Stężenie potasu

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi główne zagrożenie podczas leczenia tiazydowymi i tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii (<3,4 mmol/l) u osób o zwiększonym ryzyku, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) osoby niedożywione (niezależnie od liczby przyjmowanych leków), pacjenci z marskością wątroby z wodobrzuszem i obrzękami obwodowymi, pacjenci z chorobą wieńcową i z niewydolnością serca. U tych pacjentów hipokaliemia nasila kardi toksyczność glikozydów naparstnicy i zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Wydłużenie odstępu QT

Pacjenci z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od jego przyczyny (wrodzonej lub jatrogennej) są również zagrożeni zaburzeniami rytmu serca. Hipokaliemia, tak jak bradykardia, jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu ciężkich, potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, a w szczególności częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*.

We wszystkich przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwszy pomiar stężenia potasu w osoczu powinien być przeprowadzony w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

W razie stwierdzenia małego stężenia potasu konieczne jest jego skorygowanie.

Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i prowadzić do przemijającego, łagodnego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy. Znacznie zwiększone stężenie wapnia może wskazywać na nierozpoznaną nadczynność przytarczyc. U tych pacjentów leczenie należy przerwać i ocenić czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

Kontrola stężenia glukozy jest istotna u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza, gdy stężenie potasu jest małe.

Kwas moczowy

U pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego może się zwiększyć częstość napadów dny moczanowej.

Czynność nerek i leki moczopędne

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne jedynie wówczas, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona (stężenie kreatyniny poniżej około 25 mg/l, tzn. 220 µmol/l u osoby dorosłej).

U osób w podeszłym wieku wartość stężenia kreatyniny w osoczu należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, zgodnie ze wzorem Cockrofta:

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

przy czym: wiek jest wyrażony w latach,
masa ciała w kg,
stężenie kreatyniny w osoczu w µmol/l.

Wzór ten ma zastosowanie u mężczyzn w podeszłym wieku, dla kobiet należy go skorygować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85.

Na początku leczenia hipowolemia związana z utratą wody i sodu, wywołana przez lek moczopędny powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to doprowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca, czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje niepożądanych działań u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak może pogorszyć uprzednio występujące zaburzenia czynności nerek.

Sportowcy

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotyczące peryndoprylu i indapamidu

Niezalecane skojarzenia

Lit: opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności podczas równoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych z inhibitorami ACE może dodatkowo zwiększyć stężenie litu i zwiększyć ryzyko jego toksyczności. Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z indapamidem wraz z litem nie jest zalecane, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

- Baklofen: nasilenie działania hipotensyjnego. Kontrola ciśnienia tętniczego i czynności nerek oraz dostosowanie dawki leków przeciwnadciśnieniowych w razie potrzeby.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego): podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tzn. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 oraz nieselektywnych NLPZ), może wystąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększenia ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym nawet ciężkiej niewydolności nerek oraz podwyższenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wyjściowo zaburzoną czynnością nerek. Takie skojarzenie leków należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy mieć na uwadze kontrolę czynności nerek po wdrożeniu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym okresie.

Skorzarzenia wymagające ostrożności

- Leki przeciwdępresyjne z grupy imipraminy (trójpierścieniowe), neuroleptyki: nasilenie działania hipotensyjnego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: osłabienie działania hipotensyjnego (zatrzymanie wody i soli przez kortykosteroidy).
- Inne leki przeciwnadciśnieniowe: stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych wraz z peryndoprylem i indapamidem może wzmacniać działanie hipotensyjne.

Dotyczące peryndoprylu

- 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).

Niezalecane skorzarzenia

- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skorzarzeniu), sole potasu: inhibitory ACE łagodzą utratę potasu wywołaną lekami moczopędnymi. Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu lub amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas może powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (potencjalnie śmiertelne). Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa z wymienionymi lekami jest wskazane z powodu hipokaliemii, należy zachować ostrożność, często kontrolować stężenie potasu w surowicy i wykonywać badania EKG.

Skorzarzenia wymagające szczególnej ostrożności

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, pochodne sulfonilomocznika). Zgłaszane dla kaptoprylu oraz enalaprylu. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może nasilać działanie hipoglikemiczne insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą. Częstość incydentów hipoglikemii jest bardzo rzadka (poprawa tolerancji glukozy prowadząca do zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę).
- Racekadotryl: wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. Ryzyko to może być większe, jeżeli stosowane są jednocześnie z racekadortylem (lek stosowany w leczeniu ostrej biegunki).
- Inhibitory mTOR (np. sirolimus, ewerolimus, temsirolimus): u pacjentów przyjmujących inhibitory mTOR może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Skorzarzenia wymagające ostrożności

- Allopurinol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo) lub prokainamid: jednoczesne stosowanie tych leków wraz z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększenia ryzyka leukopenii.
- Leki znieczulające: inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających.
- Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe): wcześniejsze stosowanie leków moczopędnych w dużych dawkach może prowadzić do utraty płynów oraz ryzyka niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
- Złoto: u pacjentów otrzymujących parenteralnie sole złota (aurotiojabłczan sodu) jednocześnie z inhibitorami ACE, w tym peryndopryl, opisywano rzadko reakcje podobne jak po podaniu azotanów (uderzenia gorąca, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Dotyczące indapamidu

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

- Leki wywołujące częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*: ze względu na ryzyko hipokaliemii, indapamid powinien być stosowany z ostrożnością z lekami, które mogą wywoływać *torsades de pointes*, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre neuroleptyki (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne leki, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna i.v., halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina i.v., metadon, astemizol, terfenadyna. Zapobieganie hipokaliemii oraz wyrównanie stężenia potasu w razie potrzeby: monitorowanie odstępu QT.
- Leki zmniejszające stężenie potasu, takie jak amfoterycyna B (i.v.), glikokortykoidy oraz mineralokortykoidy (podawane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające pobudzające motorykę jelit: zwiększone ryzyko hipokaliemii (działanie addytywne). Monitorowanie stężenia potasu i jego wyrównanie w razie potrzeby; szczególna ostrożność jest wymagana podczas leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające niepobudzające motoryki jelit.
- Glikozydy naparstnicy: małe stężenia potasu zwiększają ryzyko działań toksycznych glikozydów naparstnicy. Należy kontrolować stężenie potasu oraz zapis EKG i w razie potrzeby dokonywać zmian w leczeniu.

Skojarzenia wymagające ostrożności

- Metformina: kwasica mleczanowa spowodowana przez metforminę, powstała w wyniku czynnościowej niewydolności nerek mogącej wynikać z przyjmowania leków moczopędnych, a w szczególności diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, kiedy stężenie kreatyniny w osoczu przekracza 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.
- Środki kontrastujące zawierające jod: w przypadkach odwodnienia wywołanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek środków kontrastujących zawierających jod. Przed podaniem związków jodowanych należy nawodnić pacjenta.
- Wapń (sole): ryzyko zwiększonego stężenia wapnia w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- Cyklosporyna: ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny, bez zmiany stężenia krążącej cyklosporyny, nawet, jeśli brak zaburzeń wodno-elektrolitowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na wpływ poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego Co-Prenessa na przebieg ciąży, nie jest on zalecany w pierwszym trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Co-Prenessa jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Co-Prenessa jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt leczniczy Co-Prenessa, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża

Informacje dotyczące peryndoprylu

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

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

Informacje dotyczące indapamidu

Przewlekłe narażenie na leki tiazydowe podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ krwi w macicy i łożysku, co może być przyczyną niedokrwienia płodowo-łożyskowego i opóźnienia rozwoju płodu. Ponadto odnotowano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, których matki przyjmowały leki tiazydowe tuż przed porodem.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Co-Prenessa jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Informacje dotyczące peryndoprylu

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią, nie jest on zalecany do stosowania w tym okresie. Zaleca się wybór innych sposobów leczenia o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w czasie karmienia piersią, zwłaszcza przy karmieniu noworodków i wcześniaków.

Informacje dotyczące indapamidu

Indapamid jest wydzielany z mlekiem matki. Indapamid jest związkiem blisko spokrewnionym z tiazydowymi lekami moczopędnymi, których stosowanie w czasie karmienia piersią wiąże się ze zmniejszeniem lub nawet zatrzymaniem laktacji. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów, hipokaliemia oraz żółtaczka jąder podstawy mózgu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dotyczące peryndoprylu, indapamidu oraz produktu leczniczego Co-Prenessa

Zarówno peryndopryl jak i indapamid, ani też ich skojarzenie nie mają wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak u niektórych pacjentów mogą wystąpić osobnicze reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub przy jednoczesnym stosowaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zmniejszona.

4.8 Działania niepożądane

Peryndopryl hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron i może zmniejszać utratę potasu wywoływaną przez indapamid.

U sześciu procent pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Co-Prenessa występuje hipokaliemia (stężenie potasu <3,4 mmol/l).

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie leczenia; są one klasyfikowane zgodnie z poniżej podaną częstością występowania:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość 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.
- Niedokrwistość (patrz punkt 4.4) zgłaszano podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny w szczególnych okolicznościach (pacjenci po przeszczepieniu nerki, pacjenci poddawani hemodializom).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko:

- Hiperkalcemia.

Częstość nieznana:

- Utrata potasu ze szczególnie niebezpiecznym zmniejszeniem stężenia potasu u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Zwiększenie stężenia potasu, zwykle przejściowe.
- Hiponatremia z hipowolemią, powodujące odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:

- Zaburzenia nastroju i snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

- Parestezja, ból głowy, osłabienie, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Bardzo rzadko:

- Splątanie.

Częstość nieznana:

- Omdlenie.

Zaburzenia oka

Często:

- Zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Często:

- Szum uszny.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko:

- Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, częstoskurcze komorowe i migotanie przedsionków, dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana:

- *Torsades de pointes* (potencjalne mogące prowadzić do zgonu) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia naczyńiowe

Często:

- Niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:

- W trakcie przyjmowania inhibitorów konwertazy angiotensyny zgłaszany był suchy kaszel. Charakteryzuje się on uporczywością oraz ustępowaniem po odstawieniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną.
- Dusznosć.

Niezbyt często:

- Skurcz oskrzeli.

Bardzo rzadko:

- Eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:

- Zaparcie, suchosć w jamie ustnej, nudności, ból w nadbrzuszu, jadłowstręt, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, dyspepsja, biegunka.

Bardzo rzadko:

- Zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

- Zapalenie wątroby (cytolityczne lub cholestatyczne, patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana:

- W przypadkach niewydolności wątroby może wystąpić encefalopatia wątrobowa (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:

- Wysypka, świąd skóry, wykwity plamisto-grudkowe.

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.
- Możliwe zaostrzenie objawów istniejącego toczenia rumieniowatego układowego.

Rzadko:

- zaostrzenie łuszczycy.

Bardzo rzadko:

- Rumień wielopostaciowy, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.
- Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:

- Kurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:

- Niewydolność nerek.

Bardzo rzadko:

- Ciężka niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często:

- Impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:

- Astenia.

Niezbędnie często:

- Zwiększona potliwość.

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana:

- Wydłużenie odstępu QT widoczne w EKG (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Zwiększenie stężenia kwasu moczowego oraz glukozy w trakcie leczenia.
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
- Nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, odwracalne po odstawieniu leczenia. Wzrost ten jest częstszy u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z nadciśnieniem tętniczym leczonym lekami moczopędnymi i niewydolnością nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym działaniem niepożądanym w przypadku przedawkowania jest niedociśnienie, niekiedy przebiegające z nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, splątaniem psychicznym, skąpomoczem, który może ulec progresji do bezmoczności (wskutek hipowolemii). Mogą pojawić się zaburzenia wodno-elektrolitowe (małe stężenie sodu i potasu).

Postępowanie po przedawkowaniu

Pierwsze środki, jakie należy przedsięwziąć, to szybka eliminacja przyjętego leku poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie przywrócenie równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku medycznym aż do wyrównania zaburzeń. W razie wystąpienia nasilonego niedociśnienia pacjent powinien być ułożony w pozycji leżącej z głową poniżej poziomu ciała. W razie konieczności można podać dożylny wlew izotonicznego roztworu soli fizjologicznej lub zastosować inną dowolną metodę wypełniania łóżyska naczyniowego. Peryndoprylat, aktywna postać peryndoprylu, może być usunięty za pomocą dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki;

Kod ATC: C09BA04.

Produkt leczniczy Co-Prenessa jest lekiem złożonym zawierającym sól tert-butyloaminową peryndoprylu (inhibitor konwertazy angiotensyny), oraz indapamid (chlorosulfamoidowy lek

moczopędny). Jego właściwości farmakologiczne wynikają z właściwości każdej z substancji czynnych z osobna oraz z działania synergistycznego typu addytywnego skojarzenia tych składników.

Farmakologiczny mechanizm działania

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

Produkt leczniczy Co-Prenessa charakteryzuje addytywny synergizm działania przeciwnadciśnieniowego obu jego składników.

Dotyczące peryndoprylu

Mechanizm działania

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, odpowiedzialną za zwężanie naczyń; ponadto, enzym ten pobudza wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy oraz stymuluje rozpad bradykininy, substancji o działaniu naczyniorozszerzającym, do nieaktywnych heptapeptydów.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie to prowadzi do:

- zmniejszenia wydzielania aldosteronu,
- wzrostu aktywności reninowej osocza, ponieważ ustaje ujemne sprzężenie zwrotne wywoływane przez aldosteron,
- zmniejszenia całkowitego oporu obwodowego przy przewlekłym leczeniu, przy czym działanie to jest najbardziej nasilone w łożysku naczyniowym mięśni i nerek i nie towarzyszy mu zatrzymanie sodu i wody ani odruchowa tachykardia.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu ma miejsce również u pacjentów z niskim lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego aktywnego metabolitu, peryndoprylatu. Pozostałe metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza obciążenie serca przez:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania u pacjentów z niewydolnością krążenia wykazały, że peryndopryl:

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

Poprawie uległy również wyniki testu wysiłkowego.

Dotyczące indapamidu

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy. Farmakologicznie związany jest z grupą tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje resorpcję zwrotną sodu w kanalikach drugorzędowych kory nerek. Nasila wydalanie sodu i chlorków z moczem oraz, w mniejszym stopniu, wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i wywierając działanie przeciwnadciśnieniowe.

Opis działania przeciwnadciśnieniowego

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, produkt leczniczy Co-Prenessa wywiera zależne od dawki działanie zmniejszające skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny. Obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskuje się w czasie krótszym niż jeden miesiąc, nie obserwując zjawiska tachyfilaksji; odstawienie leczenia nie powoduje efektu z odbicia. W trakcie badań klinicznych jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu wywierało działanie przeciwnadciśnieniowe o synergistycznym charakterze w stosunku do działania poszczególnych składników osobno.

Wieloośrodkowe, randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie PICXEL z podwójnie ślepą próbą obejmowało ocenę echokardiograficzną wpływu skojarzenia peryndoprylu z indapamidem na przerost lewej komory (LVH, ang. *left ventricular hypertrophy*,) w porównaniu z monoterapią enalaprylem. W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i LVH (zdefiniowanym jako wartość wskaźnika masy lewej komory (ang. *left ventricular mass index*, LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn oraz $>100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej peryndopryl 2 mg z indapamidem 0,625 mg lub do grupy przyjmującej enalapryl 10 mg raz na dobę przez okres jednego roku. Dawkę dobierano w zależności od kontroli ciśnienia tętniczego aż do 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu oraz 40 mg enalaprylu raz na dobę. Jedynie 34% pacjentów leczonych było do końca badania przy pomocy 2 mg peryndoprylu i 0,625 mg indapamidu (w porównaniu z 20% dla enalaprylu 10 mg).

Po zakończeniu leczenia LVMI obniżył się znacząco bardziej w grupie peryndoprylu z indapamidem ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie enalaprylu ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej populacji poddanej randomizacji. Różnica pomiędzy grupami pod względem zmiany LVMI wynosiła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Peryndopryl 8 mg z indapamidem 2,5 mg na dobę wywierał silniejszy wpływ na LVMI.

W zrandomizowanej populacji, szacowane średnie różnice w wartościach ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami, wynosiły: $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) dla ciśnienia skurczowego oraz $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia rozkurczowego, na korzyść grupy peryndoprylu z indapamidem.

Dotyczące peryndoprylu

Działanie farmakodynamiczne

Peryndopryl działa we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim); a obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego występuje zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje między 4 i 6 godziną od przyjęcia pojedynczej dawki leku i utrzymuje się przez 24 godziny. Po 24 godzinach znaczna część (ok. 80%) konwertazy angiotensyny jest nadal zablokowana.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja wartości ciśnienia tętniczego następuje w ciągu miesiąca i utrzymuje się bez zjawiska tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu odbicia.

Peryndopryl działa rozszerzająco na naczynia krwionośne i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje zaburzenia histomorfometryczne w tętnicach oporowych i redukuje przerost lewej komory serca. W razie potrzeby, dodanie tiazydowego leku moczopędnego zapewnia synergistyczne działanie addycyjne.

Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii w porównaniu z monoterapią lekiem moczopędnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

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

Dotyczące indapamidu

Działanie farmakodynamiczne

Indapamid w monoterapii wywiera działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymujące się przez 24 godziny. Działanie to pojawia się po dawkach, przy których działanie moczopędne jest nieznaczne. Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu jest proporcjonalne do poprawy podatności naczyń tętniczych oraz do zmniejszenia całkowitego i naczyniowego oporu obwodowego. Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Przy zwiększaniu dawki tiazydowego lub tiazydopodobnego leku moczopędnego działanie przeciwnadciśnieniowe osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nasilają się. Jeśli leczenie nie jest skuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto dowiedziono, że w krótkiej, średniej i długotrwałej obserwacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, indapamid:

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

Skojarzone stosowanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do sytuacji, gdy substancje te podawane są osobno.

Dotyczące peryndoprylu

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie peryndoprylu jest szybkie i maksymalne stężenie jest osiągane po upływie 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. Dwadzieścia siedem procent podanej dawki peryndoprylu dostaje się do krążenia w postaci czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Peryndopryl ulega przekształceniu nie tylko do czynnego metabolitu, peryndoprylatu, lecz także do pięciu innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 3 do 4 godzin. Spożywanie pokarmów hamuje przekształcanie peryndoprylu do peryndoprylatu, a zatem i jego biodostępność; sól tert-butyloaminowa peryndoprylu powinna być podawana doustnie w pojedynczej dawce dobowej rano, przed posiłkiem.

Liniowość lub nieliniowość

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 0,2 l/kg dla wolnego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, dotyczy przede wszystkim konwertazy angiotensyny i jest zależne od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat ulega eliminacji z moczem i końcowy okres półtrwania wolnej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni

Pacjenci w podeszłym wieku

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u osób w podeszłym wieku, jak również u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

Zaburzenia czynności nerek

W zaburzeniach czynności nerek zaleca się ustalenie dawki w oparciu o stopień zaburzeń filtracji (klirens kreatyniny).

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Kinetyka peryndoprylu jest zmieniona u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej ulega zmniejszeniu o połowę. Jednakże, ilość powstającego peryndoprylatu nie zmienia się, dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dotyczące indapamidu

Wchłanianie

Indapamid ulega szybkiemu i całkowitemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu osiąga u ludzi po upływie około jednej godziny po podaniu doustnym. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 79%.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Wielokrotne podawanie nie powoduje kumulacji leku. Eliminacja następuje przede wszystkim z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22 %) w postaci nieaktywnych metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy Co-Prenessa wykazuje nieznacznie zwiększoną toksyczność w porównaniu do poszczególnych substancji czynnych leku. Objawy nerkowe u szczurów prawdopodobnie nie ulegają nasileniu. Jednakże, produkt złożyony wywołuje toksyczne działania na przewód pokarmowy u psów, a toksyczny wpływ na matkę wydaje się być zwiększony u szczurów (w porównaniu z peryndoprylem).

Powyższe działania niepożądane odnotowano jednak podczas stosowania dawek pozwalających zachować duży margines bezpieczeństwa, w stosunku do dawek terapeutycznych. Badania przedkliniczne wykonywane oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie potwierdziły działania genotoksycznego, karcynogennego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Sodu wodorowęglan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17967

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.01.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.01.2017