

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Prenessa 2 mg/0,625 mg tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (*tert-Butylamini perindoprilum*), co odpowiada 1,67 mg peryndoprylu oraz 0,625 mg indapamidu (*Indapamidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Każda tabletka zawiera 33,74 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Podłużne, białe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zazwyczaj stosowana dawka produktu leczniczego Co-Prenessa to jedna tabletka o mocy 2 mg + 0,625 mg raz na dobę, przyjmowana najlepiej rano, przed posiłkiem. Jeśli nie zapewnia to pożądanych wartości ciśnienia tętniczego, dawkę można podwoić po miesiącu leczenia (to jest podać dwie tabletki produktu Co-Prenessa o mocy 2 mg + 0,625 mg lub jedną tabletkę produktu Co-Prenessa o mocy 4 mg + 1,25 mg, rano).

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

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

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiednio małej dawki dwóch leków zawierających każdą z substancji czynnych oddzielnie. Maksymalna dawka produktu leczniczego Co-Prenessa to 1 tabletka o mocy 2 mg + 0,625 mg na dobę.

Jeżeli wartość klirensu kreatyniny jest większa niż 60 ml/min, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Ocena stanu pacjenta powinna obejmować częste oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi (np. co drugi miesiąc).

Zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

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

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki poszczególnych substancji czynnych w oddzielnych produktach lub, jeżeli to możliwe, od jednej tabletki produktu leczniczego Co-Prenessa o mocy 2 mg + 0,625 mg, raz na dobę, najlepiej rano, przed śniadaniem. W razie konieczności dawkę peryndoprylu można ostrożnie zwiększyć do 4 mg na dobę, po miesiącu podawania produktu (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

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

Związane z indapamidem:

- Nadwrażliwość na indapamid lub inne sulfonamidy;
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$);
- Encefalopatia wątrobowa;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Hipokaliemia;
- Ogólną zasadą jest niekojarzenie tego leku z lekami nie-przeciwarytmicznymi powodującymi *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5);
- Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Związane z peryndoprylem i indapamidem:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

W porównaniu do najmniejszych akceptowanych dawek poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego stosowanych oddzielnie nie obserwowano znaczącego zmniejszenia częstości działań niepożądanych podczas leczenia produktem leczniczym Co-Prenessa w małej dawce (2 mg+0,625 mg), z wyjątkiem hipokaliemii (patrz punkt 4.8).

Nie można wykluczyć częstszego występowania reakcji typu idiosynkrazji w wyniku ekspozycji pacjenta na dwa różne, nowe dla niego środki przeciwnadciśnieniowe. W celu maksymalnego zmniejszenia ryzyka polecane jest wnikliwe monitorowanie pacjenta.

Lit

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

Związane z peryndoprylem

Neutropenia / agranulocytoza / małopłytkowość / niedokrwistość

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

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

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

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

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas kontaktu z błonami o dużej przepuszczalności

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

Pacjenci poddawani hemodializie

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

Pierwotny aldosteronizm

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

Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasowe

Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, solami potasowymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża

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

Związane z indapamidem

Encefalopatia wątrobowa

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować wystąpienie encefalopatii wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi.

Nadwrażliwość na światło

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

Środki ostrożności

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Zaburzenia czynności nerek

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

Niedociśnienie i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej

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

Stężenie potasu

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

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

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

Sód

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

Związane z peryndoprylem

Kaszel

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą

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

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe leczy się za pomocą rewaskularyzacji. U pacjentów z nadciśnieniem nerkowym czekających na operację lub tych, u których operacja nie jest możliwa, korzystne może być też zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. W przypadku rozpoznanego lub podejrzanego zwężenia tętnicy nerkowej leczenie powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych od małej dawki leku i wymaga ciągłego monitorowania czynności nerek i stężenia potasu. U części z tych pacjentów może bowiem rozwinąć się czynnościowa niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna (pod warunkiem przerwania podawania leku).

Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca

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

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE.

Różnice etniczne

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

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

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

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne,

leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny i wyżej wymienione leki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Związane z indapamidem

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu

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

Stężenie potasu

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

Wydłużenie odstępu QT

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

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 przed badaniem czynności przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

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

Kwas moczowy

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

Czynność nerek i leki moczopędne

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest

prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze lub zbliżone do 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u dorosłych).

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

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

przy czym:

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

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

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

Sportowcy

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Niezalecane skojarzenia

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

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

Baklofen: baklofen może wzmacniać działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Co-Prenessa. Przy jednoczesnym podawaniu baklofenu i produktu leczniczego Co-Prenessa należy monitorować ciśnienie krwi oraz czynność nerek i w razie potrzeby modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego): kiedy inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. kwas acetylosalicylowy w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej osłabioną czynnością nerek. Skojarzone leczenie należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnej terapii, a następnie okresowo.

Skojarzenia wymagające uwagi

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

Związane z peryndoprylem

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

Leki powodujące hiperkaliemię

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

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane

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

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

Niezalecane skojarzenia

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

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II: w literaturze przedmiotowej opisywano, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze

stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

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

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

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

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

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

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

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

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

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

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

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

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

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

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

Skojarzenia wymagające uwagi

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

Allopurinol, cytostatyki lub leki immunosupresyjne, kortykosteroidy (stosowane ogólnie) lub prokainamid: stosowanie tych leków jednocześnie z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko leukopenii.

Anestetyki: inhibitory ACE mogą nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe niektórych leków stosowanych do znieczulenia ogólnego.

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

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

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

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

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

Związane z indapamidem

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

Leki wywołujące „torsades de pointes”: w związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku łączenia go z produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki neuroleptyczne (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna,

winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.

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

Glikozydy nasercowe: małe stężenie potasu zwiększa ryzyko objawów toksyczności glikozydów nasercowych. Należy monitorować stężenie potasu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

Skojarzenia wymagające uwagi

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

Związane z peryndoprylem

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

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

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

Związane z indapamidem

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

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

Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

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

Związane z peryndoprylem

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

Związane z indapamidem

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

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

Indapamid jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Związane z peryndoprylem i indapamidem

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania związane z peryndoprylem, indapamidem lub ich skojarzeniem

Żadna z dwóch substancji czynnych nie zaburza sprawności psychofizycznej - tak pojedynczo, jak i w skojarzeniu. Jednakże, u niektórych pacjentów może dochodzić do indywidualnych reakcji związanych z obniżeniem ciśnienia tętniczego, szczególnie na początku leczenia lub gdy podawane są jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. W rezultacie może dochodzić do zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Peryndopryl hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron i zmniejsza utratę potasu zależną od indapamidu. W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w surowicy krwi <3,4 mmol/l)

obserwowano u 2% i 4% pacjentów przyjmujących, odpowiednio, skojarzenie 2 mg+0,625 mg oraz 4 mg+1,25 mg peryndoprylu z indapamidem.

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

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

b. Tabelaaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji)	-	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Nieznana
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
	Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów	-	Nieznana
Zaburzenia	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-

psychiczne	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenie smaku	Często	-
	Senność	Niezbyt często*	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	Nieznana
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem		Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką		Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy	Bardzo rzadko	-
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem), patrz punkty	-	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane	Często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-
	Duszność	Często	-
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-
	Zaparcie	Często	Rzadko

	Biegunka	Często	-
	Niestrawność	Często	-
	Nudności	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	-
	Wysypka	Często	-
	Wysypka plamkowo- grudkowa	-	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Plamica	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	-
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-
	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-
	Zmęczenie	-	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów	Rzadko	Nieznana

	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego	-	Nieznana
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	-	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-

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

Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie przy przedawkowaniu

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Farmakologiczny mechanizm działania

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

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

Dotyczące peryndoprylu

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Aktywność przeciwnadciśnieniową wykazuje czynny metabolit peryndoprylu - peryndoprylat.

Pozostałe metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę serca przez:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania u pacjentów z niewydolnością krążenia wykazały, że peryndopryl:

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

Testy wysiłkowe u pacjentów również wykazały poprawę.

Dotyczące indapamidu

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

Charakterystyka działania przeciwnadciśnieniowego

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, produkt leczniczy Co-Prenessa wywiera zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe w stosunku do ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Działanie to utrzymuje się przez 24 godziny.

Do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego krwi dochodzi po niecałym miesiącu leczenia; nie występuje przy tym zjawisko tachyfilaksji. Przerwanie leczenia nie prowadzi do nagłego wzrostu ciśnienia „z odbicia”. W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu ma synergistyczne działanie przeciwnadciśnieniowe.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PICXEL z zastosowaniem podwójnej ślepej próby porównano echokardiograficznie wpływ skojarzenia peryndopryl/indapamid na przerost lewej komory serca (LVH) względem monoterapii enalaprylem. W badaniu PICXEL pacjentom z nadciśnieniem tętniczym z LVH (określonym jako wskaźnik masy lewej komory serca (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn i $>100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) przez rok losowo podawano raz na dobę albo peryndopryl (2 mg)/indapamid (0,625 mg) albo enalapryl (10 mg). Dawkę ustalono na podstawie pomiaru ciśnienia tętniczego i wynosiła ona 8 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu albo 40 mg enalaprylu raz na dobę. Jedynie 34% pacjentów leczono 2 mg peryndoprylu+0,625 mg indapamidu (względem 20% leczonych enalaprylem w dawce 10 mg).

Po roku leczenia LVMI zmniejszyło się znacznie bardziej w grupie leczonej skojarzeniem peryndopryl/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie leczonej enalaprylem ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej losowej populacji pacjentów. Różnica między grupami pod względem zmiany LVMI wyniosła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

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

W przypadku ciśnienia tętniczego oszacowane, uśrednione różnice między grupami randomizowanej populacji wynosiły odpowiednio $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) dla ciśnienia skurczowego i $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia rozkurczowego, na korzyść grupy leczonej peryndoprylem/indapamidem.

Dotyczące peryndoprylu

Działanie farmakodynamiczne

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

Przerwanie leczenia nie powoduje nagłego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego „z odbicia”.

Peryndopryl działa rozszerzająco na naczynia krwionośne; zwiększa elastyczność dużych tętnic, wspomaga naprawę zmian w naczyniach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca. Gdy jest to potrzebne, leczenie dodatkowe diuretykami tiazydowymi zwiększa efekt terapeutyczny na drodze współdziałania o typie addycji.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dotyczące indapamidu

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

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

Dotyczące peryndoprylu

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym peryndopryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 godziny. Czas półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem; 27% wchłoniętej dawki peryndoprylu dociera do krwi w postaci aktywnego metabolitu - peryndoprylatu. Ponadto powstaje pięć innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie w osoczu peryndoprylat osiąga w ciągu 3 do 4 godzin po podaniu leku. Obecność treści pokarmowej zmniejsza przekształcanie peryndoprylu do peryndoprylatu, a tym samym biodostępność produktu, peryndopryl należy przyjmować doustnie w jednej dawce dobowej, przed porannym posiłkiem.

Liniowość lub nieliniowość

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla niezwiązanego peryndoprylatu wynosi w przybliżeniu 0,2 l/kg m.c. Peryndoprylat w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (mniej niż 20% peryndoprylatu łączy się głównie z ACE), ale proces ten jest zależny od stężenia.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dializoterapia

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Marskość wątroby

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

Dotyczące indapamidu

Wchłanianie

Indapamid szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. U ludzi osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie od podania leku drogą doustną.

Dystrybucja

W około 79% indapamid wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Jednak te działania niepożądane wykazano dla dawek odpowiadających wyraźnie określonymu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu do zastosowanych dawek terapeutycznych. Badania przedkliniczne przeprowadzone osobno dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały ich potencjalnego działania genotoksycznego, rakotwórczego ani teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14485 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.07.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.08.2020 r.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Każda tabletki zawiera 67,48 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Podługne, białe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony do podawania doustnego.

4.5 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- Nadwrażliwość na peryndopryl oraz na inne inhibitory ACE;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (obrzęk Quinckego) związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami 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 filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Prenessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedną nerkę (patrz punkt 4.4).

Związane z indapamidem:

- Nadwrażliwość na indapamid lub inne sulfonamidy;
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min);
- Encefalopatia wątrobowa;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Hipokaliemia;
- Ogólną zasadą jest niekojarzenie tego leku z lekami nie-przeciwarytmicznymi powodującymi *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5);
- Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Związane z peryndoprylem i indapamidem:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

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

4.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Lit

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

Związane z peryndoprylem

Neutropenia / agranulocytoza / małopłytkowość/niedokrwistość

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

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi

zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

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

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

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

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

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

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas kontaktu z błonami o dużej przepuszczalności

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje

rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci poddawani hemodializie

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

Pierwotny aldosteronizm

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

Leki moczopędne oszczędzające potas, sole potasowe

Stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, solami potasowymi nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża

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

Związane z indapamidem

Encefalopatia wątrobowa

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować wystąpienie encefalopatii wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi.

Nadwrażliwość na światło

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

Środki ostrożności

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Zaburzenia czynności nerek

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

Niedociśnienie i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej

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

Stężenie potasu

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

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

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

Sód

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

Związane z peryndoprylem

Kaszel

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang.

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą

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

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe leczy się za pomocą rewaskularyzacji. U pacjentów z nadciśnieniem nerkowym czekających na operację lub tych, u których operacja nie jest możliwa, korzystne może być też zastosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny. W przypadku rozpoznanego lub podejrzanego zwężenia tętnicy nerkowej leczenie powinno rozpoczynać się w warunkach szpitalnych od małej dawki leku i wymaga ciągłego monitorowania czynności nerek i stężenia potasu. U części z tych pacjentów może bowiem rozwinąć się czynnościowa niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna (pod warunkiem przerwania podawania leku).

Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca

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

Pacjenci z cukrzycą

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

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

Różnice etniczne

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

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

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

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoksazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny i wyżej wymienione leki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Związane z indapamidem

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu

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

Stężenie potasu

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

Wydłużenie odstępu QT

Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie

torsade de pointes, które mogą być śmiertelne. We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór.

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 przed badaniem czynności przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

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

Kwas moczowy

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

Czynność nerek i leki moczopędne

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

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

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

przy czym:

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

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

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

Sportowcy

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

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

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

4.7 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Niezalecane skojarzenia

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

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

Baklofen: baklofen może wzmacniać działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego Co-Prenessa. Przy jednoczesnym podawaniu baklofenu i produktu leczniczego Co-Prenessa należy monitorować ciśnienie krwi oraz czynność nerek i w razie potrzeby modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego): kiedy inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. kwas acetylosalicylowy w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej osłabioną czynnością nerek. Skojarzone leczenie należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnej terapii, a następnie okresowo.

Skojarzenia wymagające uwagi

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

Związane z peryndoprylem

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

Leki powodujące hiperkaliemię

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

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane

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

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

Niezalecane skojarzenia

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

Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II: w literaturze przedmiotowej opisywano, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkalemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

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

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne środki hipoglikemizujące z grupy sulfonamidów):

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie

zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

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

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

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

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

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

U pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, otrzymujących inhibitory ACE i diuretyki pętlowe, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

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

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

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

Skojarzenia wymagające uwagi

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

Allopuryinol, cytostatyki lub leki immunosupresyjne, kortykosteroidy (stosowane ogólnie) lub prokainamid: stosowanie tych leków jednocześnie z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko leukopenii.

Anestetyki: inhibitory ACE mogą nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe niektórych leków stosowanych do znieczulenia ogólnego.

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

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

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

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

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

Związane z indapamidem

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

Leki wywołujące „torsades de pointes”: w związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku łączenia go z produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki neuroleptyczne (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.

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

Glikozydy nasercowe: małe stężenie potasu zwiększa ryzyko objawów toksyczności glikozydów nasercowych. Należy monitorować stężenie potasu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

Skojarzenia wymagające uwagi

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

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

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

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

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

4.8 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

Związane z peryndoprylem

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

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

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

Związane z indapamidem

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

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

Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

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

Związane z peryndoprylem

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

Związane z indapamidem

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

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

Indapamid jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Związane z peryndoprylem i indapamidem

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania związane z peryndoprylem, indapamidem lub ich skojarzeniem

Żadna z dwóch substancji czynnych nie zaburza sprawności psychofizycznej - tak pojedynczo, jak i w skojarzeniu. Jednakże, u niektórych pacjentów może dochodzić do indywidualnych reakcji związanych z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia lub, gdy podawane są jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. W rezultacie może dochodzić do zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

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

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji	-	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Nieznana
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
	Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów	-	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenie smaku	Często	-
	Senność	Niezbyt często*	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	Nieznana
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem	-	Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	-	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	-

Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy	Bardzo rzadko	-
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem), patrz punkty	-	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane)	Często	Bardzo rzadko
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-
	Objaw Raynauda	Nieznana	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-
	Duszność	Często	-
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-
	Zaparcie	Często	Rzadko
	Biegunka	Często	-
	Niestrawność	Często	-
	Nudności	Często	Rzadko
	Wymioty	Często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	-
	Wysypka	Często	-
	Wysypka plamkowo- grudkowa	-	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Plamica	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwicze oddzielanie się	-	Bardzo rzadko

	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	-
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-
	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-
	Zmęczenie	-	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-
	Zwiększenie aktywności enzymów	Rzadko	Nieznana
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości	Bardzo rzadko	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego	-	Nieznana
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	-	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-

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

Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie przy przedawkowaniu

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Farmakologiczny mechanizm działania

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

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

Dotyczące peryndoprylu

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Aktywność przeciwnadciśnieniową wykazuje czynny metabolit peryndoprylu - peryndoprylat.

Pozostałe metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę serca przez:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania u pacjentów z niewydolnością krążenia wykazały, że peryndopryl:

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

Testy wysiłkowe u pacjentów również wykazały poprawę.

Dotyczące indapamidu

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

Charakterystyka działania przeciwnadciśnieniowego

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

W przypadku ciśnienia tętniczego oszacowane, uśrednione różnice między grupami randomizowanej populacji wynosiły odpowiednio $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) dla ciśnienia skurczowego i $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia rozkurczowego, na korzyść grupy leczonej peryndoprylem/indapamidem.

Dotyczące peryndoprylu

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dotyczące indapamidu

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dotyczące produktu leczniczego Co-Prenessa

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

Dotyczące peryndoprylu

Wchłanianie

Po podaniu doustnym peryndopryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1 godziny. Czas półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm i biodostępność

Peryndopryl jest prolekiem; 27% wchłoniętej dawki peryndoprylu dociera do krwi w postaci aktywnego metabolitu - peryndoprylatu. Ponadto powstaje pięć innych, nieaktywnych metabolitów. Maksymalne stężenie w osoczu peryndoprylat osiąga w ciągu 3 do 4 godzin po podaniu leku. Obecność treści pokarmowej zmniejsza przekształcanie peryndoprylu do peryndoprylatu, a tym samym biodostępność leku, peryndopryl należy przyjmować doustnie w jednej dawce dobowej, przed porannym posiłkiem.

Liniowość lub nieliniowość

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla niezwiązanego peryndoprylatu wynosi w przybliżeniu 0,2 l/kg m.c.

Peryndoprylat w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (mniej niż 20% peryndoprylatu łączy się głównie z ACE), ale proces ten jest zależny od stężenia.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dializoterapia

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Marskość wątroby

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

Dotyczące indapamidu

Wchłanianie

Indapamid szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego.

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

Dystrybucja

W około 79% indapamid wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Jednak te działania niepożądane wykazano dla poziomu dawek odpowiadających wyraźnie określonymu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu do zastosowanych dawek terapeutycznych. Badania przedkliniczne przeprowadzone osobno dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały ich potencjalnego działania genotoksycznego, rakotwórczego ani teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Sodu wodorowęglan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14486 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.08.2020 r.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Każda tabletką 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: laktoza

Każda tabletką zawiera 134,96 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Białe, owalne, lekko dwuwypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę 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 tabletką 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.

Zaburzenia 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 klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min.

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

Zaburzenia 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).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Prenessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedną nerkę (patrz punkt 4.4).

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/ małopłytkowość/niedokrwistość

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) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

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.

Pierwotny aldosteronizm

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

Leki 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

Encefalopatia wątrobowa

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 jedyną 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 zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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

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.

Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie powinno zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. 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

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

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 żółtaczką 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

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii to niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70), cukrzyca; współistnienie zdarzeń, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas; lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy krwi (np. heparyna, trimetoprym lub kotrimoskazol zwany też trimetoprymem/sulfametoksazolem) a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnej, a czasami śmiertelnej arytmii. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny i wyżej wymienione leki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

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). Hiponatremia i hipowolemia mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej; częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

Stężenie potasu

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi 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 $\mu\text{mol/l}$ 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:

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

przy czym: wiek jest wyrażony w latach,

masa ciała w kg,

stężenie kreatyniny w osoczu w $\mu\text{mol/l}$.

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.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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.

Skojarzenia wymagające ostrożności

- Leki przeciwdepresyjne z grupy imipraminy (trójpierścieniowe), neuroleptyki: nasilenie działania hipotensyjnego oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

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).

Leki powodujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii:

aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwskazane

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

Niezalecane skojarzenia

- Aliskiren: u innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II: w literaturze przedmiotowej opisywano, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).
- Estramustyna: istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.
- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skojarzeniu), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas.: inhibitory ACE łagodzą utratę potasu wywołaną lekami moczopędnymi. Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych perindoprylem

może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas np. spironolakton, triamteren lub amilorid, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając perindopril jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Z tego względu, leczenie skojarzone perindoprilem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Prenessa z wymienionymi lekami jest wskazane z powodu hipokaliemii, należy zachować ostrożność, często kontrolować stężenie potasu w surowicy i wykonywać badania EKG.

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

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, pochodne sulfonilomocznika). Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- *Leki moczopędne nieoszczędzające potasu:* U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie pacjentów z hipowolemią lub niedoborem sodu, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny, zwiększając objętość płynów lub podaż soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

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

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

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

- *Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton):* Eplerenon lub spironolakton w dawce 12,5 mg do 50 mg na dobę, z małą dawką inhibitora ACE:

U pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40%, otrzymujących inhibitory ACE i diuretyki pętlowe, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonych zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

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

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

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

Skojarzenia wymagające ostrożności

- Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne: Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia, może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego.
- Allopurynol, 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.
- 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).
- *Gliptyny* (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna): U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-IV).
- Leki działające sympatykomimetycznie: Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.
- *Cyklosporyna*: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
- *Heparyna*: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

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 przeciwartmyczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre neuroleptyki (chlorpromazyna, 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 μ mol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 μ mol/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, takrolimus: ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny, bez zmiany stężenia krążącej cyklosporyny, nawet, jeśli brak zaburzeń wodno-elektrolitowych.
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólne): osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

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

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży.

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.

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

Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Co-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

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

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

Płodność

Związane z peryndoprylem i indapamidem

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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).

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

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

b. Tabela wykaz działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji	-	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Nieznana
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
	Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów	-	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenie smaku	Często	-
	Senność	Niezbyt często*	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka	Bardzo rzadko	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Często	Nieznana
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	Nieznana
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem		Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką		Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-
	Tachykardia	Niezbyt często*	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

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

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

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

Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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 ślełą 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

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

Dwa duże, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D

(ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie 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 hiperkalemii, 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.

Dzieci i młodzież

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

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 osiągnięte po upływie 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu w osoczu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm i biodostępność

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

Szczególne grupy pacjentów

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).

Dializoterapia

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

Marskość 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 szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego.

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

Dystrybucja

W około 79% indapamid wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17967 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

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

23.08.2020 r.

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPLATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z:

***Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.**

Cena detaliczna* 16,39 zł dla Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg x 30 tabletek. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta)* wynosi 14,28 zł dla Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg x 30 tabletek.

Cena detaliczna* 25,65 zł dla Co-Prenessa 8 mg/2,5 mg x 30 tabletek. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (cena dla pacjenta)* wynosi 21,43 zł dla Co-Prenessa 8 mg/2,5 mg x 30 tabletek. Co-Prenessa 2 mg/0,625 mg – preparat z odpłatnością 100% dla pacjenta.

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
tel.: 022 573 75 00
faks: 022 573 75 64
e-mail: info.pl@krka.biz
www.krkapolska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,
NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.