

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Prenessa 4 mg / 1,25 mg tabletki

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: laktoza, 67,48 mg.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony do podawania drogą doustną.

Jeżeli to możliwe, powinno się indywidualnie dobrać dawkę do potrzeb pacjenta, stosując każdą z substancji czynnych oddzielnie (w oddzielnym leku przeciwnadciśnieniowym) i wybierając najskuteczniejszą ich kombinację.

Produkt leczniczy Co-Prenessa stosuje się zwykle w dawce jedna tabletki 4 mg/1,25 mg na dobę, przyjmowana najlepiej rano i przed posiłkiem.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami 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 przekracza 60 ml/min, dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Co-Prenessa u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia nie zostało określone, z tego względu produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w wieku podeszłym

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki dwóch leków zawierających każdą z substancji czynnych oddzielnie lub, jeżeli to możliwe, od jednej tabletki Co-Prenessa 2 mg/0,625 mg podawanej raz na dobę, najlepiej rano, przed śniadaniem. W razie konieczności dawkę peryndoprylu można ostrożnie zwiększyć do 4 mg na dobę, po miesiącu podawania leku (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

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).

Przeciwwskazania związane z indapamidem:

- Nadwrażliwość na indapamid lub sulfonamidy;
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min);
- Encefalopatia wątrobowa;
- Ciężkie uszkodzenie wątroby;
- Hipokaliemia;
- Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6)

Przeciwwskazania związane z peryndoprylem i indapamidem:

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ze względu na brak doświadczenia terapeutycznego, produkt leczniczy Co-Prenessa nie powinien być stosowany u:
- Pacjentów poddawanych dializie
 - Pacjentów z nieleczoną, niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu Co-Prenessa

W porównaniu do najmniejszych akceptowanych dawek poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego stosowanych oddzielnie nie obserwowano znaczącego zmniejszenia częstości działań niepożądanych podczas leczenia produktem 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).

Specjalne ostrzeżenia związane z peryndoprylem

Neutropenia / agranulocytoza / trombocytopenia / niedokrwistość

Występowanie neutropenii wydaje się związane z rodzajem i dawką stosowanego inhibitora ACE oraz ze stanem klinicznym pacjenta. Zjawisko to jest rzadko obserwowane w przypadkach niepowikłanych, ale może dotyczyć pacjentów z chorobami tkanki łącznej obejmującymi naczynia (jak np. toczeniem rumieniowatym układowym czy sklerodermią), z towarzyszącymi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych leczeniu środkami immunosupresyjnymi. Przerwanie podawania inhibitorów ACE powoduje ustąpienie objawów.

Najlepszym sposobem zapobiegania takim zdarzeniom niepożądanym jest ściśle przestrzeganie ustalonego dawkowania leku. Niemniej jednak, zamierzając zastosować inhibitor ACE u pacjenta z tej grupy, należy dokładnie rozważyć korzyści z leczenia i jego potencjalne ryzyko.

U pacjentów z wrodzonym niedoborem G6-PD opisywano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej.

Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym również peryndopryl, opisywano rzadko obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani. W razie wystąpienia takich objawów leczenie należy natychmiast przerwać, a pacjenta pozostawić pod obserwacją (z wdrożeniem odpowiedniego leczenia, w razie potrzeby), aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęk ograniczony do twarzy i warg ustępuje zwykle samoistnie, choć można podawać leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może prowadzić do zgonu pacjenta, gdyż zajęcie języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych. Dlatego należy wówczas jak najszybciej podać podskórnie 0,3 do 0,5 ml roztworu adrenaliny (1:1,000) oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W takich przypadkach należy przerwać terapię inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z obrzękiem Quinckego niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE w wywiadzie stanowią grupę podwyższonego ryzyka przy stosowaniu leków należących do tej grupy.

Obrzęk naczynioruchowy wywołany przez inhibitory konwertazy angiotensyny częściej występuje u pacjentów rasy czarnej, niż u innych.

Przebyty obrzęk naczynioruchowy o innej etiologii (niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE) potencjalnie zwiększa ryzyko wystąpienia tej reakcji po zastosowaniu leków z tej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE i odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych (pszczoł, os) opisywano pojedyncze przypadki zagrażających życiu, przedłużonych reakcji rzekomoanafilaktycznych. Dlatego u pacjentów z alergiami poddawanych odczulaniu inhibitory ACE należy stosować ostrożnie i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadami. Można zapobiec reakcji rzekomoanafilaktycznej, przerywając podawanie inhibitorów ACE 24 godziny przed planowanym odczulaniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas kontaktu z błonami wysoko przepuszczalnymi

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE i poddawanych dializie z użyciem błon wysoko przepuszczalnych (high-flux) lub aferezie LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu opisywano zagrażające życiu, przedłużone reakcje rzekomoanafilaktyczne. U pacjentów poddawanych tego rodzaju zabiegom należy unikać podawania inhibitorów ACE. Jeżeli jednak zahamowanie aktywności ACE jest niezbędne u pacjenta wymagającego wykonania aferezy LDL, leczenie inhibitorem ACE należy czasowo przerwać na 24 godziny przed zabiegiem aferezy, co zapobiega wystąpieniu reakcji rzekomoanafilaktycznej.

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).

Specjalne ostrzeżenia związane z indapamidem

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydów i podobne do nich leki moczopędne mogą przyspieszać wystąpienie encefalopatii wątrobowej. W takich przypadkach podawanie leku diuretycznego należy natychmiast przerwać.

Sultopryd

Stosowanie indapamidu w skojarzeniu z sultoprydem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Środki ostrożności

Dotyczące tabletek Co-Prelessa 4 mg/1,25 mg

Niewydolność nerek

Co-Prelessa jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30ml/min). Jeżeli u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym bez choroby nerek w wywiadzie wyniki badań czynnościowych wskazują na rozwijającą się niewydolność nerek, leczenie należy przerwać. Po ustąpieniu objawów zaburzenia czynności nerek, leczenie można rozpocząć na nowo, ale z zastosowaniem mniejszej dawki lub podając tylko jedną z substancji czynnych produktu.

W tych przypadkach po 2 tygodniach leczenia należy oznaczyć stężenie kreatyniny i potasu w surowicy, a następnie regularnie monitorować w odstępach 2-miesięcznych. Opisywane przypadki niewydolności nerek dotyczyły przede wszystkim pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca lub już zaburzoną czynnością nerek na skutek współistniejącej choroby (jak np. zwężenia tętnicy nerkowej).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Prelessa u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki.

Niedociśnienie, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej

Niedociśnienie może występować nagle u pacjentów z niedoborami elektrolitowymi i (lub) objętości płynów ustrojowych (szczególnie u osób ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Z tego powodu należy być wyczulonym na objawy sugerujące odwodnienie lub niedobory elektrolitów (np. spowodowane wymiotami lub biegunką) i monitorować ich stężenie w surowicy.

W razie znacznego niedociśnienia należy podać pacjentowi dożylnie sól fizjologiczną.

Przejściowe niedociśnienie nie wyklucza kontynuowania leczenia. Po unormowaniu wartości ciśnienia tętniczego oraz uzupełnieniu niedoborów płynów terapię można podjąć na nowo, stosując mniejsze dawki lub podając tylko jedną z substancji czynnych produktu.

Hipokaliemia

Peryndopryl, jako składnik leku złożonego, nie zapobiega hipokaliemii wywoływanej przez indapamid (ryzyko hipokaliemii jest szczególnie duże u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością nerek). Dlatego też, podobnie jak w przypadku wszystkich złożonych leków przeciwnadciśnieniowych zawierających diuretyk, podczas leczenia produktem Co-Prelessa należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

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

Środki ostrożności związane z peryndoprylem

Kaszel

Suchy, nieproduktywny kaszel stosunkowo często towarzyszy leczeniu inhibitorami ACE; ustępuje on po zaprzestaniu stosowania leku. Gdy wystąpi kaszel, trzeba też wziąć pod uwagę możliwość jego jatrogennej etiologii. Jeśli jednak leczenie inhibitorami ACE jest konieczne, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji, mimo kaszlu.

Ryzyko nagłego niedociśnienia i (lub) ostrej niewydolności nerek (w niewydolności serca oraz u pacjentów z niedoborami wodno- elektrolitowymi)

Nasiloną stymulację układu renina-angiotensyna-aldosteron opisywano u pacjentów z niedoborami wodno-elektrolitowymi (spowodowanymi np. dietą niskosolną, przebytym leczeniem diuretycznym, silnymi wymiotami lub biegunką), ze zwężeniem tętnicy nerkowej, u pacjentów z wyjściowo niskimi wartościami ciśnienia tętniczego, w zastoinowej niewydolności serca oraz w marskości wątroby z obrzękami obwodowymi i wodobrzuszem. W tych sytuacjach podanie inhibitorów ACE może prowadzić do nagłego spadku wartości ciśnienia tętniczego, zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy oraz czynnościowej niewydolności nerek - szczególnie po pierwszej dawce leku i podczas początkowych dwóch tygodni leczenia. Niewydolność nerek może wystąpić nagle (aczkolwiek jest to rzadkie) albo rozwijać się stopniowo. W tych przypadkach celowe jest rozpoczynanie leczenia od małych dawek peryndoprylu i ich stopniowe zwiększanie.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 roku życia

Doświadczenia kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu (w monoterapii, jak i w preparatach złożonych) u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia są niewystarczające.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Aby uniknąć niedociśnienia wywołanego leczeniem, dawkę peryndoprylu należy modyfikować w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małych dawek, szczególnie u pacjentów z niedoborami wodno-elektrolitowymi.

Pacjenci z miażdżycą

Chociaż ryzyko niedociśnienia dotyczy wszystkich pacjentów, szczególną uwagę należy zwrócić na osoby z chorobą niedokrwienną serca i zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi. W tym przypadku leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej możliwej dawki leku skojarzonego lub dostosować dawki leków zawierających każdą z substancji czynnych oddzielnie do indywidualnych potrzeb pacjenta.

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).

Inni pacjenci o zwiększonym ryzyku

Leczenie pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (IV stopień wg NYHA) lub z cukrzycą insulinozależną (związaną z tendencją do samoistnej hiperkaliemii) powinno rozpoczynać się pod ścisłym nadzorem lekarza i z zastosowaniem małych dawek leku. U pacjentów z nadciśnieniem oraz u osób z niewydolnością wieńcową (chorobą niedokrwienną serca) rozpoczynając leczenie inhibitorami ACE, nie trzeba odstawiać leków blokujących receptory beta.

Niedokrwistość

Niedokrwistość może wystąpić u pacjentów po transplantacji nerki i hemodializowanych. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny jest bardziej widoczne u osób z dużymi jej stężeniami wyjściowymi. Działanie to nie jest zależne od dawki leku, ale niewątpliwie u jego podłoża leży mechanizm inhibicji ACE.

Do tego łagodnego obniżenia stężenia hemoglobiny dochodzi podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia inhibitorem ACE. Potem stężenie to się stabilizuje, a po zaprzestaniu leczenia powraca do wartości prawidłowych. Z reguły leczenie kontynuuje się mimo niewielkiej niedokrwistości, zalecając regularne sprawdzanie obrazu krwi obwodowej.

Zabiegi chirurgiczne

Inhibitory ACE mogą wywoływać niedociśnienie podczas znieczulenia ogólnego - szczególnie, gdy są podawane jednocześnie ze środkami anestetycznymi działającymi hipotensyjnie. Gdy to możliwe, zaleca się zawieszenie podawania peryndoprylu i innych inhibitorów ACE na 2 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Zwężenie aorty/ kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej oraz z kardiomiopatią przerostową z niską objętością wyrzutową serca (zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca).

Niewydolność wątroby

Rzadko, podczas stosowania inhibitorów ACE pojawia się żółtaczką cholestatyczną rozwijająca się w piorunującą martwicę wątroby, prowadzącą (czasami) nawet do zgonu. Mechanizm tego zjawiska nie jest jeszcze poznany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczką lub mających znacząco podwyższony poziom enzymów wątrobowych powinni natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i uzyskać odpowiednią pomoc medyczną (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Ryzyko hiperkaliemii dotyczy pacjentów z niewydolnością nerek, niekontrolowaną cukrzycą, stosujących leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas lub inne leki zwiększające stężenie potasu w osoczu (np. heparyna). Jeżeli stosowanie wymienionych środków jest konieczne, wskazane jest regularnie monitorowanie stężenia potasu. Produkt leczniczy nie jest zazwyczaj wskazany, gdy stężenie potasu w osoczu jest zwiększone.

Środki ostrożności związane z indapamidem

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu w surowicy:

Stężenie sodu w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie kontrolować. Wszystkie leki moczopędne mogą wywoływać hiponatremię, czasami dającą poważne następstwa. Obniżenie stężenia sodu w surowicy początkowo może nie dawać objawów klinicznych i z tego też względu jego monitorowanie ma podstawowe znaczenie i powinno być prowadzone częściej u osób w wieku podeszłym i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 4.8 i 4.9).

Stężenie potasu w surowicy:

Utrata potasu prowadząca do hipokaliemii jest najistotniejszym klinicznie działaniem niepożądanym tiazydów i podobnych do nich leków. Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii ($\leq 3,4$ mmol/l) u osób o zwiększonym ryzyku, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) osoby niedożywione, chorzy z marskością wątroby z wodobrzuszem i obrzękami obwodowymi, pacjenci z chorobą wieńcową i z niewydolnością serca - niezależnie od tego czy i jakie inne leki przyjmują.

U takich pacjentów hipokaliemia zwiększa kardiotoksyczność glikozydów naporstnicy i ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Pacjenci z wydłużonym odcinkiem QT są również zagrożeni zaburzeniami rytmu serca, niezależnie od ich przyczyny (np. wrodzonej lub jatrogennej). Hipokaliemia i bradykardia są czynnikami predysponującymi do wystąpienia ciężkich, potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie częstoskurczu komorowego (*torsades de pointes*).

Podczas pierwszych 2 tygodni leczenia należy często oznaczać stężenie potasu (podobnie jak i w dalszym okresie terapii) i korygować hipokaliemię, gdy się pojawi.

Stężenie wapnia w surowicy:

Tiazydy i pokrewne im leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie wapnia, co może prowadzić do niewielkiego i przejściowego wzrostu jego stężenia w osoczu. Znacznego stopnia hiperkalcemia może wskazywać na nierozpoznaną nadczynność przytarczyc. U tych pacjentów leczenie należy przerwać i ocenić czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi:

Monitorowanie stężenia glukozy jest bardzo istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza przy współistniejącej hipokaliemii.

Kwas moczowy:

U pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego zwiększa się skłonność do występowania ataków dny moczanowej.

Czynność nerek i leki moczopędne:

Tiazydy i pokrewne im leki moczopędne są w pełni skuteczne, jeżeli czynność nerek jest prawidłowa lub co najwyżej minimalnie zaburzona (stężenie kreatyniny w osoczu jest niższe niż około 25 mg/l, to jest <220 μmol/l u dorosłej osoby). U osób w podeszłym wieku wartości kreatyniny należy skorygować, uwzględniając wiek, masę ciała i płeć, zgodnie ze wzorem Cockrofta:

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

(w którym wiek wyraża się w latach, masę ciała w kilogramach, a stężenie kreatyniny w μmol/l).

Powyższy wzór ma zastosowanie do mężczyzn w podeszłym wieku. W przypadku kobiet wynik należy pomnożyć przez współczynnik 0,85.

Wraz z rozpoczęciem leczenia diuretycznego następuje utrata wody i sodu prowadząca do wtórnej hipowolemii i zmniejszenia filtracji kłębuszkowej w nerkach. W rezultacie wzrasta stężenie mocznika i kreatyniny we krwi. To przemijające zaburzenie czynnościowe u pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie ma niekorzystnych następstw, ale może pogorszyć już występującą niewydolność narządu.

Sportowcy:

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące perydoprylu 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 perydoprylu 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

Produkt ten może wzmacniać działanie przeciwnadciśnieniowe 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 (stosowane ogólnie); kwas acetylosalicylowy w dużych dawkach:

U niektórych pacjentów leki te mogą osłabić działanie moczopędne, przeciwnadciśnieniowe oraz zmniejszyć wydalanie sodu z moczem. W konsekwencji u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów odwodnionych może dojść do ostrej niewydolności nerek. W takim przypadku należy uzupełniać niedobory płynów i monitorować czynność nerek.

Skojarzenia wymagające uwagi

Neuroleptyki, trójkładniczne leki przeciwdepresyjne (typu imipraminy):

Leki te mogą wzmacniać działanie przeciwnadciśnieniowe i wywoływać niedociśnienie ortostatyczne.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd:

Oslabiają działanie przeciwnadciśnieniowe (kortykosteroidy mogą powodować retencję sodu i wody).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą wzmacniać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu skojarzonego z indapamidem.

Interakcje związane z peryndoprylem

Niezalecane skojarzenia

Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, stosowane w monoterapii, jak i w skojarzeniu), suplementy potasu i substytuty soli zawierające potas:

Inhibitory ACE osłabiają działanie leków moczopędnych powodujących utratę potasu. Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu lub amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas może powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (potencjalnie śmiertelne). Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu Co-Prenessa z wymienionymi lekami jest wskazane z powodu hipokaliemii, należy zachować ostrożność, często kontrolując stężenie potasu w surowicy i wykonując badania EKG.

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

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

Inhibitory ACE (kaptopryl i enalapryl) mogą nasilać hipoglikemizujące działanie insuliny i doustnych leków przeciw cukrzycowych (pochodnych sulfonilomocznika) na drodze zwiększania tolerancji glukozy i zmniejszania zapotrzebowania na insulinę. Jednak epizody hipoglikemii zdarzają się niezbyt często.

Skojarzenia wymagające uwagi

Anestetyki

Inhibitory ACE mogą nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe niektórych leków stosowanych do znieczulenia ogólnego.

Allopurinol, cytostatyki lub leki immunosupresyjne, kortykosteroidy (stosowane ogólnie) lub prokainamid

Stosowanie tych leków jednocześnie z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko leukopenii.

Leki moczopędne (tiazyny lub diuretyki pętłowe)

Stosowanie dużych dawek leków moczopędnych może spowodować nadmierną utratę płynów i zwiększyć ryzyko niedociśnienia, kiedy podejmie się terapię peryndoprylem.

Interakcje związane z indapamidem

Niezalecane skojarzenia

Sultopryd

Jednoczesne stosowanie indapamidu z sultoprydem zwiększa ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, szczególnie typu „torsades de pointes” (wystąpieniu tego typu działań niepożądanych dodatkowo sprzyja hipokaliemia) (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia wymagające szczególnej uwagi

Leki wywołujące „torsades de pointes”

Ze względu na ryzyko hipokaliemii, należy zachować ostrożność stosując indapamid w połączeniu z produktami leczniczymi wywołującym komorowe zaburzenia rytmu serca typu „torsades de pointes”, takimi jak:

- Leki przeciwaritmiczne klasa IA (chinidyna, hydrochinidyna, disopyramid);
- Leki przeciwaritmiczne klasa III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol);
- Niektóre neuroleptyki (chloropromazyna, cjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna);
- Benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, tiapryd);
- Butyrofenony (droperydol, haloperydol);
- Inne neuroleptyki (pimozyd);
- Inne substancje jak: beprydyl, cisapryd, difemanyl, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna.

Zaleca się badanie i wyrównywanie stężenia potasu w surowicy oraz, jeśli to konieczne, monitorowanie odstępu QT.

Leki zmniejszające stężenie potasu (amfoterycyna B podawana dożylnie, gliko- i mineralokortykosteroidy podawane ogólnie, tetrakozaktyd, środki przeczyszczające pobudzające motorykę jelit):

Zwiększone ryzyko hipokaliemii (efekt addycyjny). Należy monitorować stężenie potasu i w razie potrzeby korygować. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci przyjmujący glikozydy naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające niepobudzające motoryki jelit.

Glikozydy nasercowe

Hipokaliemia może nasilać działanie toksyczne glikozydów nasercowych. Należy monitorować stężenie potasu, wykonywać badania EKG i, jeśli to niezbędne, ponownie rozważyć konieczność leczenia glikozydami nasercowymi w skojarzeniu z indapamidem.

Skojarzenia wymagające uwagi

Metformina

Czynnościowa niewydolność nerek wywołana przez leki moczopędne (zwłaszcza diuretyki pętlowe) zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej indukowanej metforminą. Należy unikać podawania metforminy, gdy stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 15 mg/l (135 μmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 μmol/l) u kobiet.

Środki kontrastowe zawierające jod

U pacjenta z odwodnieniem wywołanym przez stosowanie diuretyków istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek środków kontrastowych zawierających jod. Przed podaniem takich środków należy zawsze uzupełnić niedobory płynów.

Wapń (sole)

Ryzyko hiperkalcemii spowodowane zmniejszonym wydalaniem wapnia z moczem.

Cyklosporyna

Nawet, gdy nie występuje odwodnienie czy niedobory elektrolitowe, może wzrastać stężenie kreatyniny w surowicy bez zmian stężenia cyklosporyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

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

Laktacja

Nie wiadomo, czy peryndopryl jest wydzielany do mleka matki.

Indapamid przechodzi do pokarmu kobiecego. Indapamid działa podobnie jak inne tiazydowe diuretyki, które stosowane w okresie karmienia piersią, powodowały zmniejszenie lub nawet zahamowanie laktacji. W przypadku nadwrażliwości na pochodne sulfonamidów może wystąpić hipokaliemia i żółtaczką jąder podstawy mózgu.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Działania związane z peryndoprylem, indapamidem lub ich skojarzeniem

Żadna z dwóch substancji czynnych nie upośledza 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 upośledzenia zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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.

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: $\geq 1/1,000$ do $< 1/100$.
- Rzadko: $\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$.
- Bardzo rzadko: $< 1/10,000$ włączając w to pojedyncze doniesienia.

Badania diagnostyczne:

- Zmniejszenie stężenia potasu ze szczególnie nasiloną hipokaliemią u osób z pewnych grup ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Hiponatremia z hipowolemią, odwodnienie, niedociśnienie ortostatyczne.
- Wzrost stężenia kwasu moczowego i glukozy.
- Niewielki wzrost stężenia kwasu moczowego i kreatyniny w surowicy, odwracalne po przerwaniu podawania leku. Wzrost ten obserwuje się częściej u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej i z nadciśnieniem tętniczym leczonych diuretykami.
- Hiperkaliemia (najczęściej o charakterze przemijającym).

Rzadko:

- Hiperkalcemia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko:

- Trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, anemia aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.
- Niedokrwistość podczas stosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4) (częściej wśród pacjentów leczonych za pomocą hemodializ i pacjentów po transplantacji nerki).

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często:

- Bóle głowy, astenia, zawroty głowy, zmienność nastrojów i (lub) zaburzenia snu, parestezje.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często:

- Suchy, nieproduktywny kaszel, zwykle towarzyszący leczeniu inhibitorami ACE i ustępujący samoistnie po odstawieniu leku. W razie kaszlu należy zawsze brać pod uwagę możliwość jego jatrogennego pochodzenia.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często

- Zaparcia, suchość w ustach, nudności, bóle w nadbrzuszu, utrata łaknienia, bóle brzucha, zaburzenia smaku.

Bardzo rzadko:

- Zapalenie trzustki.
- Encefalopatia wątrobowa u pacjentów z poważnym uszkodzeniem wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często:

- Reakcje nadwrażliwości u pacjentów ze skłonnością do reakcji uczuleniowych oraz objawami astmatycznymi.
- Wysypka grudkowo-plamkowa, plamica, możliwe zaostrzenie objawów istniejącego toczenia rumieniowatego układowego.
- Wysypka skórna.

Bardzo rzadko:

- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często:

- Skurcze mięśni.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często:

- Niedociśnienie (ortostatyczne lub niezwiązane z pozycją ciała) (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

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: 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.

Co-Prenessa stanowi połączenie dwóch substancji czynnych, to jest: soli tert-butyloaminowej peryndoprylu (inhibitor konwertazy angiotensyny) oraz indapamidu (diuretyk chlorosulfamoidowy). Jej właściwości farmakologiczne wynikają z właściwości każdej z substancji czynnych z osobna oraz z działania synergistycznego typu addytywnego połączenia tych składników.

Farmakologiczny mechanizm działania

Dotyczące produktu Co-Prenessa

Produkt Co-Prenessa wykazuje addytywny efekt synergistyczny w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania każdej z substancji czynnych.

Dotyczące peryndoprylu

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (ang. *Angiotensin Converting Enzyme* – ACE) odpowiedzialną za zwężanie naczyń. 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).

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.

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

Dotycząca produktu Co-Prenessa

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich wieku, Co-Prenessa wywiera zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe w stosunku do ciśnienia rozkurczowego i skurczowego, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Efekt ten 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.

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

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

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

Charakterystyka działania przeciwnadciśnieniowego

Dotycząca peryndoprylu

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.

Charakterystyka działania przeciwnadciśnieniowego

Dotycząca indapamidu

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu Co-Prenessa

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

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu

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.

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.

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

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.

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

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek. W niewydolności nerek pożądane jest dostosowanie dawek leku do stopnia zaburzenia czynności narządu, na podstawie wartości klirensu kreatyniny.

Klirens dializacyjny peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.

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).

Właściwości farmakokinetyczne indapamidu

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. W około 79% indapamid wiąże się z białkami osocza.

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.

U pacjentów z niewydolnością 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 perindopril/indapamide 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 określonemu 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 przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/PE/PVDC/Al) po 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.
Blistry (OPA/Al/PVC/Al) po 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14486

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

12.03.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO