

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Amlessa, 2 mg + 5 mg + 0,625 mg, tabletki  
Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki  
Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki  
Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki  
Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Co-Amlessa, 2 mg + 5 mg + 0,625 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 0,625 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 1,25 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 4 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 1,25 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 5 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 2,5 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą, 10 mg amlodypiny (w postaci bezylanu) i 2,5 mg indapamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Co-Amlessa, 2 mg + 5 mg + 0,625 mg, tabletki: białe do prawie białych, owalne, dwuwypukłe tabletki, z linią podziału po jednej stronie, o długości 9 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki: białe do prawie białych, okrągłe, lekko dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 7 mm.

Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki: białe do prawie białych, owalne, dwuwypukłe tabletki z linią podziału po jednej stronie, o długości 12 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki: białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, o średnicy 9 mm.

Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki: białe do prawie białych, okrągłe, dwuwypukłe tabletki,

z linią podziału po jednej stronie, ze ściętymi krawędziami, o średnicy 9 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Co-Amlessa jest wskazany w terapii zastępczej w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, którzy już wcześniej byli leczeni peryndoprylem/indapamidem oraz amlodypiną w tych samych dawkach co w produkcie złożonym.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Produkt złożony o stałej dawce nie jest wskazany w leczeniu początkowym.

W razie konieczności modyfikacji dawki należy indywidualnie dostosować dawkę poszczególnych składników.

Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Co-Amlessa to 8 mg + 10 mg + 2,5 mg na dobę.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz osoby w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)*

U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona. Dlatego też standardowa obserwacja medyczna będzie obejmowała monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu.

Leczenie produktem leczniczym Co-Amlessa jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

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

Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki

Leczenie produktem leczniczym o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min).

Produkt leczniczy Co-Amlessa można stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\geq 60$  ml/min. U tych pacjentów zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki pojedynczych składników produktu. Zmiana stężenia amlodypiny w osoczu nie zależy od stopnia zaburzeń czynności nerek. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

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

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Co-Amlessa.

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Co-Amlessa u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Jedna tabletkę na dobę w pojedynczej dawce, najlepiej przyjmowana rano, przed posiłkiem.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na peryndopryl lub jakikolwiek inny inhibitor ACE, indapamid lub jakikolwiek inny sulfonamid, amlodypinę lub jakikolwiek inną dihydropirydynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym przyjmowaniem inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4);
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- Ciężkie niedociśnienie;
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny);
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia);
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyłym ostrym zawale mięśnia sercowego;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min);

#### Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki

#### Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki

- Leczenie produktem leczniczym o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min);
- Encefalopatia wątrobowa;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Hipokaliemia;
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Co-Amlessa 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 produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Co-Amlessa wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 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 jedyną czynną nerkę (patrz punkt 4.4).

Z powodu braku wystarczających danych terapeutycznych, produkt leczniczy Co-Amlessa nie powinien być stosowany u:

- pacjentów dializowanych;
- pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca.

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

##### *Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość*

Neutropenię, agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość obserwowano u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z kolagenozami, leczonych lekami immunosupresyjnymi, przyjmujących allopuryinol lub prokainamid albo jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, szczególnie w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się poważne zakażenia, w nielicznych przypadkach odporne na intensywną antybiotykoterapię. Jeżeli peryndopryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka) (patrz punkty 4.5 i 4.8).

##### *Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8). Reakcja ta może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach peryndopryl należy natychmiast odstawić, a pacjenta obserwować aż do całkowitego ustąpienia objawów. W przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się do twarzy i warg, objawy mijają zwykle bez leczenia, chociaż leki przeciwhistaminowe są pomocne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem.

Jeśli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, powodujący niedrożność dróg oddechowych, należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Może ono obejmować podskórne podanie roztworu epinefryny 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjenta należy ściśle kontrolować aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym, niezwiązanym z inhibitorami ACE, w wywiadzie, mogą należeć do grupy dużego ryzyka wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit występował rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z towarzyszącymi wymiotami lub bez nich); w niektórych przypadkach nie zaobserwowano poprzedniego obrzęku twarzy, a stężenie inhibitora C-1-esterazy pozostawało w normie. Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano badaniem tomograficznym, ultrasonograficznym lub w trakcie zabiegu chirurgicznego. Jego objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), inhibitorami mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) oraz gliptynami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną) 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) oraz gliptynami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną).

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania*

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego na jad owadów błonkoskrzydłych (pszczoł, os) bardzo rzadko występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych poddawanych odczulaniu, inhibitory ACE należy stosować bardzo ostrożnie i unikać ich podawania podczas immunoterapii jadem owadów. Jednakże można uniknąć takich reakcji przez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE na przynajmniej 24 godziny przed odczulaniem u pacjentów wymagających zarówno podawania inhibitorów ACE, jak i odczulania.

#### *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. Reakjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

#### *Pacjenci hemodializowani*

Reakcje rzekomoanafilaktyczne występowały u pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów należy rozważyć użycie innego rodzaju błony dializacyjnej lub innego leku przeciwnadciśnieniowego.

### *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, suplementy lub substytuty soli potasu*

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu lub *substytuty* soli zawierające potas (patrz punkt 4.5).

### *Encefalopatia wątrobowa*

**Indapamid:** w przypadku zaburzenia czynności wątroby, podawanie tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych, zwłaszcza w przypadku zaburzeń równowagi elektrolitowej, może powodować encefalopatię wątrobową, która może przejść w śpiączkę. W takim przypadku należy natychmiast odstawić diuretyki.

### *Nadwrażliwość na światło*

Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło w związku z podawaniem diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi taka reakcja, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest ponowne zastosowanie leków moczopędnych, zaleca się ochronę części ciała narażonych na promieniowanie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

### *Ciąża i karmienie piersią*

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).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Leczenie jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

### Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki

### Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki

Leczenie produktem leczniczym o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min).

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie występowały wcześniej jawne zmiany dotyczące nerek, a badania krwi wykazują niewydolność nerek, leczenie należy przerwać i, jeśli możliwe, rozpocząć na nowo od małej dawki lub stosując produkt monoskładnikowy.

U tych pacjentów standardowa obserwacja medyczna obejmuje częstą kontrolę stężenia potasu i kreatyniny, co dwa tygodnie, a następnie, w późniejszym okresie, po ustabilizowaniu leczenia, co dwa miesiące.

Niewydolność nerek obserwowano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącą niewydolnością nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Produkt leczniczy nie jest zalecany u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych oraz u pacjentów z jedyną czynną nerką.

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne są skuteczne tylko w przypadku prawidłowej lub lekko zaburzonej czynności nerek (stężenie kreatyniny mniejsze niż ok. 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dorosłych). U osób w wieku podeszłym stężenie kreatyniny w osoczu należy zweryfikować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, zgodnie ze wzorem Cockrofta-Gaulta:

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

gdzie:           wiek w latach  
                  masa ciała w kg  
                  stężenie kreatyniny w osoczu w mikromolach/l.

Ten wzór jest odpowiedni dla mężczyzn w podeszłym wieku, a dla kobiet powinien zostać dostosowany poprzez pomnożenie przez 0,85.

Hipowolemia wywołana przez utratę wody i sodu spowodowaną podawaniem diuretyków na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Te przejściowe zaburzenia czynności nerek nie mają żadnych niepożądanych działań u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak mogą pogłębić wcześniejsze zaburzenia czynności nerek.

U tych pacjentów standardowa obserwacja medyczna będzie obejmowała częstą kontrolę stężenia potasu i kreatyniny, co dwa tygodnie, a następnie, w późniejszym okresie, po ustabilizowaniu leczenia, co dwa miesiące.

#### *Niedociśnienie oraz zaburzenia wodno-elektrolitowe*

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadku uprzedniego niedoboru sodu (w szczególności u pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem). Dlatego też blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron może powodować, szczególnie po pierwszym podaniu lub podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazując na niewydolność nerek. Okazjonalnie może się to objawiać bardzo gwałtownie i w różnym momencie.

Dlatego należy prowadzić systematyczną kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej, której zaburzenia mogą wystąpić w przypadku biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczne niedociśnienie może wymagać podania izotonicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie nie jest wskazaniem do przerwania terapii. Po uzyskaniu zadowalającej objętości krwi i wartości ciśnienia tętniczego, leczenie można rozpocząć ponownie od mniejszej dawki lub stosując produkt monoskładnikowy.

#### *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.

#### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

Leczenie nadciśnienia nerkowo-naczyniowego polega na rewaskularyzacji. Jednakże inhibitory konwertazy angiotensyny mogą mieć korzystne działanie u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub u pacjentów, u których taka operacja jest niemożliwa.

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia 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.

Jeśli produkt leczniczy Co-Amlessa jest zalecany pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpocząć w szpitalu od małych dawek, a czynność nerek i stężenie potasu monitorować, ponieważ u niektórych pacjentów wystąpiła niewydolność nerek ustępująca po odstawieniu leku.

#### Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki

#### Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki

Leczenie produktem leczniczym Co-Amlessa o mocy 8 mg + 5 mg + 2,5 mg i 8 mg + 10 mg + 2,5 mg jest niewłaściwe u pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ leczenie należy rozpocząć w warunkach szpitalnych od dawki mniejszej niż 8 mg + 5 mg + 2,5 mg lub 8 mg + 10 mg + 2,5 mg.

#### *Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą*

Ryzyko niedociśnienia istnieje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i niewydolnością krążenia mózgowego, a terapię rozpocząć od małych dawek.

#### *Niewydolność serca*

Pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem ostrożności.

Nie należy przerywać leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z nadciśnieniem i niewydolnością naczyń wieńcowych: inhibitor ACE należy dodać do podawanego już beta-adrenolityku.

W trakcie długoterminowych, kontrolowanych placebo badań u pacjentów z ciężką niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA, w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

#### *Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa*

Inhibitory konwertazy angiotensyny należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### *Pacjenci z cukrzycą*

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (spontaniczna tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską od małej dawki.

Należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą, leczonych uprzednio doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca podawania inhibitora ACE (zobacz punkt 4.5).

#### *Kaszel*

Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano występowanie suchego kaszlu. Charakterystyczne jest, że kaszel jest uporczywy, ale mija po odstawieniu leku. W przypadku wystąpienia kaszlu należy brać pod uwagę możliwość jego jatrogennej etiologii. Jeśli konieczne jest dalsze podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, można rozważyć dalsze leczenie.

#### *Operacje/znieczulenie ogólne*

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować hipotensję podczas podawania anestetyków, zwłaszcza takich, które wykazują działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

Zaleca się wówczas, aby w miarę możliwości na jeden dzień przed operacją przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak peryndopryl.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

W rzadkich przypadkach inhibitory ACE mogą wywoływać zespół zaczynający się od żółtaczki cholestatycznej i prowadzący do piorunującej martwicy wątroby, a czasami do zgonu. Mechanizm tej

reakcji nie został jeszcze zbadany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpi żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy natychmiast odstawić inhibitor ACE i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, podawanie tiazydowych lub tiazydopodobnych leków moczopędnych może powodować encefalopatię wątrobową. W takim przypadku należy natychmiast odstawić diuretyki.

Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki, zachowując ostrożność zarówno w początkowej fazie leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy powoli dostosowywać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

### Równowaga wodno-elektrolitowa

#### *Stężenie sodu*

Stężenie sodu należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie w trakcie terapii. Leczenie lekami moczopędnymi może powodować hiponatremię, czasem o bardzo poważnych skutkach. Początkowo zmniejszenie stężenia sodu może nie dawać objawów, dlatego regularne kontrole są bardzo ważne. Badanie takie musi być wykonywane częściej u pacjentów w wieku podeszłym i pacjentów z marskością wątroby (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.

#### *Hiperkaliemia*

Zwiększenie stężenia potasu w surowicy zaobserwowano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem. Stosowanie inhibitorów ACE może powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują one uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, podeszły wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, hipoaldosteronizm, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu lub amiloridu), suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas albo innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, trimetoprimu lub kotrimoksazolu zwanego też trimetoprimem/sulfametoksazolem, a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny II, kwasu acetylosalicylowego  $\geq 3$  g/dobę, inhibitorów COX-2 i nioselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna lub takrolimus). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, czasami prowadzące do zgonu. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, należy zachować ostrożność i monitorować stężenie potasu w surowicy. Należy zachować ostrożność stosując leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

#### *Hipokaliemia*

Niedobór potasu oraz hipokaliemia to główne działania niepożądane związane z podawaniem diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych. Hipokaliemia może powodować zaburzenia czynności mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w kontekście ciężkiej hipokalemii. Należy zapobiegać wystąpieniu zmniejszonego stężenia potasu ( $< 3,4$  mmol/l) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i (lub) niedożywione, bez względu na to czy przyjmują wiele leków czy nie, pacjenci z marskością wątroby z obrzękiem i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą wieńcową lub niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa ryzyko toksycznego działania glikozydów naporstnicy na serce oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.



Pacjenci z wydłużonym odstępem QT stanowią również grupę zwiększonego ryzyka, niezależnie czy przyczyna jest wrodzona, czy jatrogena. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, sprzyja wystąpieniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, w szczególności zaburzeń typu *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem.

We wszystkich powyższych przypadkach konieczne jest częstsze kontrolowanie stężenia potasu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu we krwi powinno mieć miejsce podczas pierwszego tygodnia leczenia. W przypadku stwierdzenia małego stężenia potasu, należy je wyrównać. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

#### *Stężenie magnezu*

Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### *Stężenie wapnia*

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować łagodne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może świadczyć o nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

#### *Kwas moczowy*

Pacjenci z hiperurykemią mogą wykazywać tendencję do napadów dny moczanowej.

#### *Lit*

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu (patrz punkt 4.5).

#### *Sportowcy*

Należy poinformować sportowców, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną (indapamid), która może dawać pozytywny wynik 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, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. 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.

#### *Różnice etniczne*

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, perindopryl może wykazywać słabsze działanie hipotensyjne u pacjentów rasy czarnej. Prawdopodobnie związane jest to z częstszym występowaniem małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać czynność nerek oraz oznaczyć stężenie potasu we krwi. Dawkę początkową należy dostosować w zależności od uzyskiwanych wartości ciśnienia tętniczego, w szczególności w przypadku niedoborów wodno-elektrolitowych, w celu zmniejszenia ryzyka niedociśnienia. Dawkę należy zwiększać ostrożnie (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i tolerancji produktu leczniczego Co-Amlessa u dzieci i młodzieży.

## Sód

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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 zwiększające ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego*

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z saakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3. i 4.4). Nie można rozpoczynać stosowania sakubritylu/walsartanu przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki terapii peryndonprylem. Terapii peryndonprylem nie wolno rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubritylu/walsartanu (patrz punkty 4.3. i 4.4). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z rasedotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) i gliptynami (np. linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną, wildagliptyną) może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### *Leki powodujące hiperkaliemię*

Chociaż stężenie potasu w surowicy zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych Co-Amlessa może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii. Aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim oraz kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), ponieważ trimetoprim działa jak diuretyk oszczędzający potas, podobnie jak amiloryd. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. W związku z tym nie zaleca się łączenia Co-Amlessa z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i z częstą kontrolą stężenia potasu w surowicy.

#### *Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)*

#### *Aliskiren*

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### *Pozaustrójowe metody leczenia*

Pozaustrójowe 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.

#### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

#### *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 (np. 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.

#### *Lit*

Podczas jednoczesnego podawania litu i inhibitorów ACE obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy toksyczności litu. Nie zaleca się stosowania peryndoprylu w skojarzeniu z indapamidem oraz litu, natomiast jeśli takie leczenie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd), sole potasu*

Hiperkaliemia (potencjalnie prowadząca do zgonu), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniami czynności nerek (dodatkowe działanie hiperkaliemiczne). Nie zaleca się skojarzonego podawania peryndoprylu z wyżej wymienionymi lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne użycie wyżej wymienionych produktów jest mimo wszystko wymagane z powodu znacznej hipokaliemii, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy i badania EKG. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca, patrz punkt „Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności”.

#### *Jednoczesne stosowanie wymagające specjalnych środków ostrożności*

##### *Baklofen*

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Konieczne jest monitorowanie ciśnienia tętniczego i czynności nerek oraz, w razie konieczności, dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

##### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ (w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego $\geq 3g/na\ dobę$ )*

Jeżeli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), może dojść do nasilenia działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może doprowadzić do pogorszenia czynności nerek, w tym do ostrej niewydolności, oraz do zwiększenia stężenia potasu w osoczu, w szczególności u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować szczególną ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć ocenę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

##### *Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki o działaniu hipoglikemizującym)*

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 zaburzeniem czynności nerek.

#### *Leki moczopędne nie oszczędzające potasu*

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u tych, u których występuje niedobór objętości i (lub) soli, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE. Możliwość wystąpienia efektu hipotensyjnego można zmniejszyć poprzez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie objętości lub spożycia soli przed rozpoczęciem terapii małymi i stopniowymi dawkami peryndoprylu.

W nadciśnieniu tętniczym, gdy wcześniejsze leczenie moczopędne mogło spowodować zmniejszenie ilości soli/objętości, należy przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem stosowania inhibitora ACE, w którym to przypadku można następnie ponownie wprowadzić lek moczopędny nie oszczędzający potasu albo rozpocząć leczenie inhibitorem ACE od małej dawki i stopniowo ją zwiększać.

*W zastoinowej niewydolności serca leczonej diuretykami*, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, ewentualnie po zmniejszeniu dawki towarzyszącego mu diuretyku nie oszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny) podczas pierwszych kilku tygodni terapii inhibitorem ACE.

#### *Diuretyki oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)*

Z eplerenonem lub spironolaktonem w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę i z małymi dawkami inhibitorów ACE:

W leczeniu niewydolności serca klasy II-IV (NYHA) z frakcją wyrzutową <40% oraz leczonej wcześniej inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie prowadzącej do zgonu, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących tego skojarzenia.

Przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia należy sprawdzić czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenia czynności nerek.

Zaleca się bardzo dokładną kontrolę kaliemii i stężenia kreatyniny w pierwszym miesiącu leczenia raz w tygodniu na początku, a następnie co miesiąc.

#### *Leki wywołujące zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes*

W związku z ryzykiem hipokaliemii indapamid należy podawać ostrożnie z produktami leczniczymi wywołującymi zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Należą do nich, np. leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwarytmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre neuroleptyki (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpyrid, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina iv, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać zmniejszeniu stężenia potasu oraz, w razie konieczności, wyrównać jego stężenie. Należy monitorować odstęp QT.

#### *Leki zmniejszające stężenie potasu (amfoterycyna B podawana dożylnie, mineralokortykosteroidy i glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo, tetrakozaktyd, pobudzające perystaltykę leki przeczyszczające)*

Zwiększone ryzyko małego stężenia potasu (działanie addytywne). Należy monitorować i ewentualnie wyrównać stężenie potasu; szczególna ostrożność zalecana w przypadku leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować środki przeczyszczające o działaniu niepobudzającym perystaltyki jelit.

#### *Preparaty naparstnicy*

Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy kontrolować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

*Allopuryinol*: Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

*Jednoczesne stosowanie, które wymaga pewnej ostrożności*

*Diuretyki oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)*: Chociaż racjonalne stosowanie skojarzenia leków jest przydatne u niektórych pacjentów, nadal może wystąpić hipokaliemia lub hiperkaliemia (szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a w razie konieczności zweryfikować leczenie.

*Metformina*

Po zastosowaniu metforminy może wystąpić kwasica mleczanowa, wywołana zaburzeniami czynności nerek związanymi z podawaniem leków moczopędnych, w szczególności diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, gdy stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135  $\mu$ mol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110  $\mu$ mol/l) u kobiet.

*Jodowe środki kontrastujące*

W przypadku odwodnienia wywołanego diuretykami, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, w szczególności gdy stosuje się duże dawki jodowych środków kontrastujących. Pacjenta należy odpowiednio nawodnić przed podaniem jodowych środków kontrastujących.

*Wapń (sole)*

Ryzyko zwiększenia stężenia wapnia z powodu ograniczonego wydalania wapnia z moczem.

*Cyklosporyna*

Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny z powodu obecności indapamidu, bez zmian stężenia cyklosporyny we krwi, nawet w przypadku, gdy nie wykazano niedoboru soli i wody. Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

*Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę skutkując zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Zmiany w farmakokinetyce mogą być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego konieczna może być odpowiednia kontrola kliniczna oraz modyfikacja dawki.

*Klarytromycyna*

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia u pacjentów otrzymujących klarytromycynę i amlodypinę. Jeśli amlodypina jest podawana jednocześnie z klarytromycyną, zalecana jest ścisła obserwacja pacjenta.

*Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR) (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)*

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4). Inhibitory mTOR są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

*Induktory CYP3A4*

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a

szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

#### *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się stosowania amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności u niektórych pacjentów, co może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

#### *Dantrolen (we wlewie)*

U zwierząt obserwowano zakończone zgonem przypadki migotania komór i zapaści krążeniowej powiązane z hiperkaliemią po zastosowaniu werapamilu i dantrolenu podanego dożylnie. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikania jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

#### *Takrolimus*

W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontroli stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

#### *Symwastatyna*

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny i 80 mg symwastatyny prowadziło do zwiększenia narażenia na symwastatynę o 77% w porównaniu do monoterapii symwastatyną. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

#### *Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne*

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne peryndoprylu. Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze.

#### *Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (o działaniu podobnym do imipraminy), neuroleptyki*

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego oraz zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

#### *Kortykosteroidy (stosowane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd*

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody w organizmie wskutek działania kortykosteroidów).

#### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Inne leki przeciwnadciśnieniowe stosowane z produktem leczniczym Co-Amlessa mogą dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze.

#### *Allopuryinol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo lub prokainamid*

Jednoczesne podawanie tych leków z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko leukopenii (patrz punkt 4.4).

#### *Leki znieczulające*

Inhibitory ACE mogą nasilać hipotensyjne działanie niektórych leków znieczulających (patrz punkt 4.4).

#### *Sympatykomimetyki*

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

#### *Złoto*

U pacjentów leczonych złotem we wstrzyknięciach (aurotiojabłecznan sodu) i jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE, w tym peryndopryl, rzadko występowały reakcje podobne do objawów po podaniu azotanów (nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

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

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Co-Amlessa w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Co-Amlessa jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

#### *Związane z peryndoprylem*

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

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego inhibitorów ACE stosowanych w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeśli dalsze podawanie inhibitorów ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży.

Po potwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli zachodzi taka konieczność, zastosować leczenie alternatywne.

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).

#### *Związane z indapamidem*

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Długotrwałe narażenie na działanie diuretyków tiazydowych podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszać objętość osocza matki oraz maciczno-łożyskowy przepływ krwi, co może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe oraz zahamowanie wzrostu płodu. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ dotyczący toksycznego działania na rozród (patrz punkt 5.3). Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym. Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

#### *Związane z amlodypiną*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

Produkt leczniczy Co-Amlessa nie jest zalecany w czasie karmienia piersią. Należy więc zdecydować o zaprzestaniu karmienia lub leczenia produktem leczniczym Co-Amlessa, uwzględniając znaczenie

terapii dla matki.

#### *Związane z peryndoprylem*

Z powodu braku danych dotyczących stosowania peryndoprylu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania peryndoprylu i preferuje się stosowanie alternatywnego leczenia o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

#### *Związane z indapamidem*

Brak jest wystarczających informacji na temat wydalania indapamidu/metabolitów w mleku ludzkim. Indapamid przenika do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów, hipokaliemia i żółtaczkę jąder podkorowych.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Indapamid jest ściśle powiązany z diuretykami tiazydowymi, które powodują zmniejszenie lub nawet całkowite zahamowanie laktacji. Indapamid nie jest zalecany podczas karmienia piersią.

#### *Związane z amlodypiną*

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Decyzję, czy kontynuować lub przerwać karmienie piersią, czy kontynuować lub przerwać podawanie amlodypiny, należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia amlodypiną dla matki.

### 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.

#### *Związane z amlodypiną*

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

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

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Co-Amlessa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy uwzględnić możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia.

## **4.8 Działania niepożądane**

### **a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Peryndopryl hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, a także zmniejsza utratę potasu spowodowaną przez indapamid.

U 2% pacjentów leczonych 2 mg peryndoprylu + 0,625 mg indapamidem zaobserwowano hipokaliemię (stężenie potasu <3,4 mmol/l).

U 4% pacjentów leczonych 4 mg peryndoprylu + 1,25 mg indapamidem zaobserwowano hipokaliemię (stężenie potasu <3,4 mmol/l).

U 6% pacjentów leczonych 8 mg peryndoprylu + 2,5 mg indapamidem zaobserwowano hipokaliemię (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, skurcze mięśni i astenia.
- po podaniu indapamidu: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypki plamkowo-grudkowe.
- po podaniu amlodypiny: senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowane były następujące działania niepożądane, które zostały pogrupowane według następującej 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	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-	Niezbyt często
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	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Anemia (patrz punkt 4.4) była obserwowana w przypadku stosowania inhibitorów ACE w specyficznych okolicznościach (u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u pacjentów poddawanych hemodializie)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych)	-	Często	Bardzo rzadko

<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-	-
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	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*	Niezbyt często	-
	Hiperkalcemia	Rzadko	Rzadko	-
	Hipokaliemia (patrz punkt 4.4)	Nieznana	Często	-
	Hipochloremia	-	Rzadko	-
	Hipomagnezemia	-	Rzadko	-
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenna	-	-	Niezbyt często
	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Depresja	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-	Rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-	Często
	Ból głowy	Często	Rzadko	Często
	Drżenie	-	-	Niezbyt często
	Niedoczulica	-	-	Niezbyt często
	Parestezje	Często	Rzadko	Niezbyt często
	Nadciśnienie	-	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa	-	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia pozapiramidowe	-	-	Nieznana
	Zaburzenia smaku	Często	-	Niezbyt często
	Senność	Niezbyt często*	-	Często
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana	Niezbyt często
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	Nieznana	-
<i>Zaburzenia oka</i>	Zaburzenia widzenia	Często	Nieznana	Często
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana	-
	Niewyraźne widzenie	-	Nieznana	-
	Ostrą jaskrą zamkniętego kąta	-	Nieznana	-
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	-	Nieznana	-

<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko	-
	Szum uszny	Często	-	Niezbyt często
<i>Zaburzenia serca</i>	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-	Często
	Tachykardia	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem) (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana	-
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy	Rzadko	-	Często
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem) (patrz punkt 4.4)	Często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-	Bardzo rzadko
	Objaw Raynauda	Nieznana	-	-
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-	Niezbyt często
	Duszność	Często	-	Często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-	-
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Ból brzucha	Często	-	Często
	Zaparcie	Często	Rzadko	Często
	Biegunka	Często	-	Często
	Niestrawność	Często	-	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	-	Często
	Nudności	Często	Rzadko	Często
	Wymioty	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często	Często	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	-	Bardzo rzadko
	Jadłowstręt	Często	Często	-
	Rozrost dziąseł	-	-	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Żółtaczką	-	-	Bardzo rzadko

	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko	-
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Obrzęk Quincke'go	-	-	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Świąd	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka plamkowo-grudkowa	-	Często	-
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Wykwity	-	-	Niezbyt często
	Łysienie	-	-	Niezbyt często
	Plamica	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Przebarwienie skóry	-	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana	Bardzo rzadko
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-	-
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko	Nieznana
	Złuszczające zapalenie skóry	-	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni	Często	Nieznana	Często
	Obrzęk okolicy kostek	-	-	Często
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego układowego	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Ból stawów	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Rabdomioliza	-	Nieznana	-
	Oslabienie mięśni	-	Nieznana	-
	Ból pleców	-	-	Niezbyt często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-	-
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częste oddawanie moczu	-	-	Niezbyt często
	Bezmocz lub skąpomocz	Rzadko	-	-
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	-	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany</i>	Obrzęk	-	-	Bardzo często
	Astenia	Często	-	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból	-	-	Niezbyt często

<i>w miejscu podania</i>	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-	Bardzo często
	Gorączka	Niezbyt często*	-	-
	Zmęczenie	-	Rzadko	Często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko**
	Zmniejszenie stężenia sodu z hipowolemią powodującą odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne	Nieznana	Nieznana	-
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	Nieznana	-
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana	-
	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	-	-	Niezbyt często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Upadki	Niezbyt często*	-	-

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

\*\* najczęściej związane z cholestatą.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i <3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

Amlodypina: zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu pozapiramidowego.

#### 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

### Połączenie peryndopryl/indapamid

#### Objawy

Najbardziej prawdopodobnym działaniem niepożądanym w wyniku przedawkowania jest niedociśnienie i tachykardia odruchowa, w niektórych przypadkach objawiające się nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, splątaniem myśli, oligurią, która może rozwinąć się w anurię (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia równowagi wodnej i elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

#### Postępowanie

W przypadku przedawkowania należy natychmiast podjąć działania w celu usunięcia połkniętego produktu poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie przywrócić równowagę wodno-elektrolitową w warunkach szpitalnych.

Jeśli rozwinie się znaczne niedociśnienie, pacjenta należy umieścić w pozycji leżącej z głową poniżej poziomu ciała. Jeśli zachodzi taka konieczność, pacjentowi można podać izotoniczny roztwór soli we wlewie dożylnym lub w inny sposób zwiększyć objętość krwi.

Peryndoprylat, czynny metabolit peryndoprylu, może być usunięty z organizmu przez dializę.

Amlodypina w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, toteż korzyści z zastosowania dializoterapii są mało prawdopodobne.

### Amlodypina

Doświadczenia z celowym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone.

#### Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczne przedawkowanie może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz tachykardię odruchową. Zgłaszano występowanie znacznego oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia układowego, w tym wstrząsu zakończonego zgonem. Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomaganego oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

#### Postępowanie

Istotne klinicznie niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wsparcia układu krążenia, w tym częstej kontroli czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów w krwiobiegu i ilości wydalanego moczu.

Środek zwężający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ścian naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego użycia.

Dożylnie podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić efekt blokady kanałów wapniowych.

Płukanie żołądka może okazać się skuteczne w niektórych przypadkach. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla do 2 godzin od podania 10 mg amlodypiny powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania amlodypiny.

Amlodypina w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, toteż korzyści z zastosowania dializoterapii są mało prawdopodobne.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na układ renina-angiotensyna, inhibitory ACE, inne leki złożone, kod ATC: C09BX01

Produkt leczniczy Co-Amlessa jest skojarzeniem peryndoprylu z tert-butyloaminą (inhibitora konwertazy angiotensyny), indapamidu, diuretyku chlorosulfamoidowego i amlodypiny, antagonisty wapnia. Jego właściwości farmakologiczne łączą w sobie właściwości jego składników podawanych oddzielnie oraz właściwości pochodzące z synergii połączonych substancji czynnych.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

##### ***Peryndopryl***

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu, który konwertuje angiotensynę I do angiotensyny II - substancji o działaniu obkurczającym naczynia krwionośne; dodatkowo, enzym ten stymuluje wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy oraz stymuluje rozpad bradykininy, substancji o właściwościach rozszerzających naczynia krwionośne, do nieaktywnych heptapeptydów.

Prowadzi to do:

- ograniczenia wydzielania aldosteronu;
- podniesienia aktywności reniny w osoczu z powodu zmniejszenia odpowiedzi negatywnej ze strony aldosteronu;
- obniżenia całkowitego oporu naczyń obwodowych ze wzmożoną aktywnością łożyska naczyniowego mięśni i nerek, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody w organizmie lub odruchowego przyspieszenia akcji serca, w przypadku leczenia długoterminowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje również u pacjentów, u których stężenia reniny są obniżone lub pozostają w normie.

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

Peryndopryl redukuje pracę serca:

- poprzez swoje działanie rozszerzające naczynia krwionośne, prawdopodobnie spowodowane zmianami metabolizmu prostaglandyn: obniżenie obciążenia wstępnego serca;
- poprzez obniżenie całkowitego oporu naczyń obwodowych: obniżenie obciążenia następczego serca.

Badania prowadzone na pacjentach z niewydolnością serca wykazały:

- obniżenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory;
- obniżenie całkowitego oporu naczyń obwodowych;
- wzrost pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie miejscowego przepływu krwi w mięśniach.

Wyniki prób wysiłkowych również pokazują poprawę.

##### ***Indapamid***

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, farmakologicznie pokrewną diuretykom tiazydowym. Indapamid hamuje reabsorpcję sodu w dystalnych kanalikach nerkowych. Zwiększa to wydalanie sodu i chlorków w moczu, a w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając przez to produkcję moczu, co daje efekt przeciwnadciśnieniowy.

##### ***Amlodypina***

Amlodypina jest antagonistą wapnia, hamującym napływ jonów wapnia do mięśni gładkich serca i naczyń. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń. Precyzyjny mechanizm łagodzenia duszniczy bolesnej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale warunkują go następujące dwa efekty:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonywany przez serce. Odciążenie serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy oraz zapotrzebowanie na tlen.

2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych. Rozszerzenie naczyń zwiększa dostawę tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów z napadem dławicy Prinzmetala.

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi (w pozycji leżącej oraz stojącej) w okresie 24 godzin.

U pacjentów z dusznicą bolesną podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia duszniczy bolesnej oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. Amlodypina zmniejsza częstość napadów duszniczy bolesnej oraz zużycie nitrogliceryny.

Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### ***Peryndopryl***

Peryndopryl jest lekiem skutecznym w różnych stanach nasilenia nadciśnienia: od postaci łagodnej przez umiarkowaną do ciężkiej. Obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego obserwuje się u pacjentów zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje 4 do 6 godzin od podania pojedynczej dawki i utrzymuje się przez 24 godziny.

W wysokim stopniu występuje blokowanie resztkowe konwertazy angiotensyny po 24 godzinach i wynosi ono ok. 80%.

U pacjentów prawidłowo reagujących na leczenie, normalizacja stanu zajmuje ok. 1 miesiąca i utrzymuje się, bez rozwinięcia tolerancji na lek.

Przerwanie leczenia nie wywołuje nasilenia objawów choroby.

Peryndopryl rozszerza naczynia krwionośne i przywraca elastyczność wielkich pni tętniczych, koryguje zmiany histomorfometryczne w tętnicach oporowych i redukuje przerost lewej komory.

W razie konieczności dodanie diuretyku tiazydowego powoduje synergizm addycyjny.

Połączenie inhibitorów konwertazy angiotensyny z diuretykami tiazydowymi zmniejsza ryzyko hipokaliemii związane ze stosowaniem samych leków moczopędnych.

#### *Dane z badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

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 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.

### ***Indapamid***

Indapamid w monoterapii ma działanie przeciwnadciśnieniowe, które utrzymuje się przez 24 godziny. Taki efekt występuje przy dawkach, przy których działanie diuretyku jest minimalne.

Jego działanie przeciwnadciśnieniowe jest proporcjonalne do zwiększenia podatności tętnicy i zmniejszenia całkowitego i tętniczkowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory.

Gdy przekroczona zostaje dawka diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych, działanie przeciwnadciśnieniowe osiąga stabilizację, jednak nasilają się działania niepożądane. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, dawka nie powinna być zwiększana.

Ponadto wykazano, że indapamid podawany w terapii krótko-, średnio- i długoterminowej:

- nie ma wpływu na metabolizm lipidów: trójglicerydów, cholesterolu LDL i HDL;
- nie ma wpływu na metabolizm węglowodanów, nawet u diabetyków z nadciśnieniem.

### ***Amlodypina***

Przeprowadzono badanie dotyczące leczenia hipotensyjnego i obniżającego stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów serca (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT), aby porównać nowe metody leczenia (amlodypinę lub inhibitor ACE jako leczenie pierwszego rzutu) z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym w przypadku łagodnego do umiarkowanego nadciśnienia tętniczego. Nie zaobserwowano istotnych różnic w rezultatach sercowo-naczyniowych pomiędzy terapią amlodypiną i diuretykiem tiazydowym.

### ***Peryndopryl/indapamid***

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od wieku, peryndopryl/indapamid wywołują, zależny od dawki, efekt obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, zarówno gdy pacjent znajduje się w pozycji leżącej, jak i stojącej. Taki efekt utrzymuje się przez 24 godziny. Normalizacja ciśnienia krwi osiągnięta jest w okresie krótszym niż jeden miesiąc i utrzymuje się, bez rozwinięcia tolerancji na lek; przerwanie leczenia nie wywołuje efektu odbicia. Podczas badań klinicznych jednoczesne stosowanie peryndoprylu z indapamidem dawało synergiczne działanie przeciwnadciśnieniowe w porównaniu do każdego z tych leków podawanych osobno.

PICXEL, randomizowane badanie wielośrodkowe prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie miało na celu ocenę działania kombinacji peryndoprylu i indapamidu (przy użyciu echokardiografii) na przerost lewej komory serca, w porównaniu do enalaprylu stosowanego w monoterapii.

W badaniu PICXEL pacjenci z przerostem lewej komory sercowej (zdefiniowanym jako wskaźnik masy lewej komory sercowej (LVMI)  $>120$  g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i  $>100$  g/m<sup>2</sup> u kobiet) byli wyznaczani losowo do grupy, której podawano sól tert-butyloaminową peryndoprylu 2 mg/indapamid 0,625 mg lub tej, która przyjmowała enalapryl 10 mg jeden raz dziennie przez rok. Dawka dostosowywana była w zależności od zmian ciśnienia krwi, osiągając 8 mg soli tert-butyloaminowej peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz dziennie. Tylko 34% pacjentów nie przekroczyło dawki soli tert-butyloaminowej peryndoprylu 2 mg/indapamidu 0,625 mg (przy 20% pacjentów nieprzekraczających dawki 10 mg enalaprylu).

Pod koniec badania wskaźnik LVMI znacznie się obniżył w grupie pacjentów leczonych kombinacją peryndopryl/indapamid ( $-10,1$  g/m<sup>2</sup>) w stosunku do pacjentów z grupy enalaprylu ( $-1,1$  g/m<sup>2</sup>) w całej randomizowanej populacji pacjentów. Różnica pomiędzy grupami w zmianie wskaźnika LVMI wynosiła  $-8,3$  (95% CI  $[-11,5; -5,0]$ ,  $p < 0,0001$ ).

Lepsze oddziaływanie na wskaźnik LVMI osiągnięto przy większych dawkach peryndoprylu/indapamidu.

W przypadku ciśnienia krwi oszacowane uśrednione różnice pomiędzy grupami randomizowanych pacjentów wynosiły odpowiednio -5,8 mmHg (95% CI [-7,9; -3,7],  $p < 0,0001$ ) dla skurczowego ciśnienia krwi i -2,3 mmHg (95% CI [-3,6; -0,9],  $p = 0,0004$ ) dla rozkurczowego ciśnienia krwi (lepsze wyniki osiągnięte w grupie peryndoprylu/indapamid).

## Dzieci i młodzież

### ***Peryndopryl/indapamid***

Dane dotyczące stosowania skojarzenia peryndoprylu z indapamidem u dzieci nie są dostępne.

### ***Amlodypina***

Badanie z udziałem 268 dzieci w wieku 6-17 lat, w większości z nadciśnieniem wtórnym, porównujące dawkę amlodypiny 2,5 mg oraz 5,0 mg z placebo wykazało, że obydwie dawki leku zmniejszyły skurczowe ciśnienie krwi znacznie bardziej niż placebo. Różnica między obiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Długoterminowy wpływ amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i ogólny rozwój nie był badany.

Długoterminowy wpływ stosowania amlodypiny w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w dorosłym życiu również nie był badany.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### ***Peryndopryl***

#### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu peryndopryl jest wchłaniany bardzo szybko i osiąga stężenie maksymalne w ciągu godziny. Średni okres półtrwania peryndoprylu w surowicy wynosi 1 godzinę.

Przyjmowanie posiłków hamuje konwersję do peryndoprylatu, a co za tym idzie, jego biodostępność. Dlatego też peryndopryl powinno się przyjmować doustnie w pojedynczej dawce dobowej, rano przed posiłkiem.

#### *Dystrybucja*

Objętość dystrybucji dla niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z konwertazą angiotensyny i nie zależy od stężenia.

#### *Metabolizm*

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanego peryndoprylu dostaje się do krwioobiegu w postaci aktywnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu, peryndopryl tworzy 5 metabolitów, które są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3 do 4 godzin.

#### *Eliminacja*

Peryndoprylat jest usuwany z moczem, okres półtrwania frakcji niezwiązanej wynosi ok. 17 godzin, a stan stacjonarny uzyskiwany jest w ciągu 4 dni.

#### *Liniowość lub nieliniowość*

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

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U osób starszych oraz pacjentów z niewydolnością serca lub nerek, eliminacja peryndoprylatu jest obniżona.

### *Zaburzenie czynności nerek*

Zalecane jest dostosowanie dawki w przypadku niewydolności nerek, w zależności od stopnia upośledzenia czynności (klirensu kreatyniny).

### *Dializoterapia*

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

### *Marskość wątroby*

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## ***Indapamid***

### *Wchłanianie*

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z układu pokarmowego.

Stężenie maksymalne w osoczu jest osiągnięte u ludzi w ciągu ok. 1 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego.

### *Dystrybucja*

Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.

### *Metabolizm/eliminacja*

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Wielokrotne podanie nie powoduje akumulacji. Wydalanie odbywa się głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22%) w postaci nieaktywnych metabolitów.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

## ***Amlodypina***

### *Wchłanianie, dystrybucja*

Po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi 6-12 godzin od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Biodostępność nie ulega zmianie pod wpływem jedzenia. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% znajdującej się w krwiobiegu amlodypiny ulega związaniu z białkami osocza.

### *Metabolizm/eliminacja*

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 35-50 godzin dla dawkowania raz na dobę.

Amlodypina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Około 60% podanej dawki ulega wydaleniu z moczem, 10% w postaci niezmienionej.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym zwiększeniem AUC oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zalecany schemat dawkowania u osób w podeszłym wieku jest taki sam, jednak zwiększanie dawki powinno być prowadzone z zachowaniem ostrożności.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetyka indapamidu nie różni się u pacjentów z niewydolnością nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Kinetyka peryndoprylu ulega modyfikacji u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy cząsteczki macierzystej jest zmniejszony o połowę. Jednakże ilość utworzonego peryndoprylatu nie jest obniżona, dlatego nie wymaga to modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Podobnie jak w przypadku antagonistów wapnia, okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących dawki amlodypiny od 1,25 do 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił odpowiednio u osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/godz. oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/godz. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

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

#### ***Peryndopryl***

Podczas badań przewlekłej toksyczności po podaniu doustnym (u szczurów i małp) organem docelowym była nerka, która wykazywała cechy odwracalnego uszkodzenia.

Nie stwierdzono potencjału mutagennego podczas badań *in vitro* oraz *in vivo*.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały potencjału embriotoksycznego lub teratogenego. Jednakże inhibitory konwertazy angiotensyny, jako klasa, indukują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodowego, powodując zgon płodu i powstawanie wad wrodzonych u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz wzrost umieralności około- i pourodzeniowej.

Podczas badań długoterminowych nie zaobserwowano potencjału rakotwórczego u szczurów i myszy.

#### ***Indapamid***

Najwyższa dawka podawana doustnie różnym gatunkom zwierząt (40 do 8000 razy wyższa od dawki terapeutycznej) powodowała nasilenie diuretycznych właściwości indapamidu. Główne objawy zatrucia w badaniach dotyczących ostrej toksyczności indapamidu podawanego dożylnie lub dootrzewnowo były związane z jego działaniem farmakologicznym, tj. spowolnieniem oddechu i rozszerzeniem naczyń obwodowych.

Badania indapamidu dotyczące właściwości mutagennych i rakotwórczych dały wynik negatywny.

#### ***Peryndopryl/indapamid***

Skojarzenie peryndoprylu z indapamidem ma nieco większą toksyczność niż jego komponenty. Nie wydaje się, aby objawy nerkowe były nasilone u szczura. Jednak skojarzenie to wywołuje toksyczność żołądkowo-jelitową u psa i toksyczność w stosunku do matki u szczura (w porównaniu z peryndoprylem).

Niemniej jednak, te działania niepożądane występują przy poziomach dawek odpowiadających bardzo wyraźnemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu do stosowanych dawek terapeutycznych.

Badania toksyczności reprodukcyjnej nie wykazały embriotoksyczności ani teratogenności, a płodność nie była zaburzona.

#### ***Amlodypina***

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, ośmiokrotnie\* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi

wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości dobranej tak, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie\* większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

\*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna, typ 200  
Celuloza mikrokrystaliczna, typ 112  
Skrobia żelowana, kukurydziana (typ 1500)  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Wapnia chlorek sześciowodny  
Sodu wodorowęglan  
Krzemionka koloidalna uwodniona  
Magnezu stearynian (E 470b)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1.25 mg  
Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1.25 mg  
Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2.5 mg  
Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2.5 mg  
3 lata

Co-Amlessa, 2 mg + 5 mg + 0.625 mg  
2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 i 90 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Co-Amlessa, 2 mg + 5 mg + 0,625 mg, tabletki  
Pozwolenie nr 21639

Co-Amlessa, 4 mg + 5 mg + 1,25 mg, tabletki  
Pozwolenie nr 21640

Co-Amlessa, 4 mg + 10 mg + 1,25 mg, tabletki  
Pozwolenie nr 21641

Co-Amlessa, 8 mg + 5 mg + 2,5 mg, tabletki  
Pozwolenie nr 21642

Co-Amlessa, 8 mg + 10 mg + 2,5 mg, tabletki  
Pozwolenie nr 21643

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2013 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.04.2019 r.

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

2.09.2022 r.