

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg, echivalent cu perindopril 3,34 mg și indapamidă 1,25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză

Fiecare comprimat conține lactoză 67,48 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate alungite, ușor biconvexe, cu margini teșite, de culoare albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai prin administrarea de perindopril.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru individualizarea dozei eficiente, când este posibil, se recomandă stabilirea treptată a dozei pentru fiecare dintre componentele active. Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg trebuie utilizată dacă tensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu Co-Prenessa 2 mg/0,625 mg (dacă este disponibilă). Dacă se consideră necesar din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg.

Doza recomandată este de un comprimat Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg, o dată pe zi, preferabil dimineața, înainte de micul dejun.

*Insuficiența renală (vezi pct. 4.4):*

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg comprimate este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) se recomandă inițierea tratamentului cu cele mai mici doze adecvate ale medicamentelor administrate individual concomitent. Doza maximă recomandată este de un comprimat Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg pe zi.

La un clearance al creatininei de peste 60 ml/min nu este necesară ajustarea dozelor.

Monitorizarea stării clinice a pacientului trebuie să includă determinări frecvente ale potasemiei și creatininemiei (de exemplu, la interval de o lună).

*Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2)*

În caz de insuficiență hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

La pacienții cu disfuncție hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozelor.

*Copii și adolescenți*

Eficacitatea și siguranța Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg comprimate nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. De aceea, utilizarea medicamentului la această grupă de vârstă nu este recomandată.

*Persoane vârstnice*

Tratamentul trebuie inițiat după evaluarea răspunsului tensiunii arteriale și a funcției renale.

Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

*Legate de perindopril:*

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA;
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat terapiei anterioare cu inhibitori ai ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Sarcină (vezi pct. 4.6);
- Administrarea concomitentă a Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Co-Prenessa nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporeale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoza bilaterală a arterelor renale semnificativă clinic sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

*Legate de indapamidă:*

- Hipersensibilitate la indapamidă sau la altă sulfonamidă;
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min);
- Encefalopatie hepatică;
- Insuficiență hepatică severă;
- Hipokaliemie;
- Ca regulă generală, nu este recomandată asocierea acestui medicament cu medicamente non antiaritmice care determină torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5);
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

*Legate de perindopril și indapamidă:*

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza lipsei experienței clinice, Co-Prenessa comprimate nu trebuie utilizat la:

- pacienții care efectuează ședințe de dializă;
- pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Atenționări speciale

Litiu:

Tratamentul concomitent cu litiu și combinația perindopril și indapamidă nu este, de obicei, recomandat (vezi pct 4.5).

#### *Legate de perindopril*

##### *Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie*

La pacienți în tratament cu inhibitori ECA a fost raportată neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală, fără alți factori de risc, neutropenia apare rareori. Perindoprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienți cu boli vasculare de colagen, pacienți în tratament imunodepresiv, tratament cu allopurinol sau procainamidă, sau cei care prezintă o asociere a acestor factori de risc, în special pe fondul unei insuficiențe renale preexistente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratament intensiv cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie sfătuiți să anunțe apariția oricărui semn de infecție (de exemplu, durere faringiană, creșterea temperaturii corpului) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

##### *Hipertensiune renovasculară*

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză arterială renală bilaterală sau stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Disfuncția renală poate apărea numai și la modificări minore ale creatininei serice chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

##### *Hipersensibilitate/ Angioedem*

Rar, la pacienții tratați cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril, au fost raportate: angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Acesta poate apărea oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie ținut sub observație medicală, până la dispariția completă a simptomelor, înainte de externarea pacientului. În acele cazuri în care edemul s-a localizat la nivelul feței și buzelor nu a fost necesar tratament, însă antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Atunci când implică limba, glota sau laringele, cu evoluție spre obstrucția căilor respiratorii, terapia adecvată, ce poate include soluție de epinefrină, 0,3-0,5 ml (1:1000) administrată subcutanat și/sau măsuri de eliberare a căilor respiratorii, ar trebui rapid efectuată.

Angioedemul determinat de inhibitorii ECA este mai frecvent la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții de altă rasă.

Pacienții cu antecedente de angioedem nedeterminat de utilizarea de inhibitor ECA pot prezenta risc crescut de angioedem în cazul tratamentului cu inhibitor ECA.(vezi pct 4.3)

Angioedemul intestinal a fost rareori raportat la pacienții tratați cu inhibitori ECA. Acești pacienți au prezentat durere abdominală (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu au prezentat anterior angioedem la nivel facial, iar concentrațiile C-1 esterazei s-au situat în limite normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri incluzând tomografie computerizată abdominală, investigații cu ultrasunete sau prin intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au remis după întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților în tratament cu inhibitori ECA și care prezintă durere abdominală

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de ramipril/hidroclorotiazidă. Tratamentul cu ramipril/hidroclorotiazidă nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

#### *Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării*

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA și care efectuează proceduri de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi) au apărut cazuri izolate de reacții de hipersensibilitate anafilactoide, care pot pune viața în pericol. De aceea, inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții alergici în tratament de desensibilizare și trebuie evitați în timpul imunoterapiei antiveninoase. Cu toate acestea, reacțiile anafilactoide pot fi prevenite prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA cu 24 ore înaintea inițierii procedurilor de desensibilizare, care necesită și administrarea inhibitorilor ECA.

#### *Reacții anafilactoide în timpul LDL-aferezei*

Rareori, la pacienții în tratament cu inhibitori ECA, în timpul procedurii de LDL-afereză cu sulfat de dextran, au apărut cazuri de reacții anafilactoide care să pună viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a terapiei cu inhibitor ECA, înainte de inițierea procedurii de afereză.

#### *Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*

La pacienții care efectuează ședințe de dializă în cadrul căreia sunt utilizate membrane cu flux înalt (de exemplu, AN 69<sup>®</sup>) și în tratament concomitent cu un inhibitor ECA, au apărut cazuri de reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unui medicament antihipertensiv din altă clasă.

#### *Aldosteronism primar*

Pacienții cu hiperaldosteronism primar, în general, nu vor răspunde la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

#### *Diuretice ce economisesc potasiul, săruri de potasiu*

De regulă, nu se recomandă asocierea de perindopril cu diuretice ce economisesc potasiul sau cu săruri de potasiu (vezi pct. 4.5).

#### *Sarcina*

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Legate de indapamidă*

##### *Encefalopatie hepatică*

La pacienții cu disfuncție hepatică, diureticele tiazidice sau de tip tiazidic pot precipita encefalopatia hepatică. În acest caz, tratamentul cu diuretic trebuie întrerupt imediat. *Fotosensibilitate*  
În timpul tratamentului cu tiazide sau diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă re-administrarea diureticului este considerată necesară, se recomandă protejarea zonelor cutanate expuse razelor solare sau radiațiilor UV artificiale.

## Precauții la utilizare

### Comune pentru perindopril și indapamidă

#### *Insuficiență renală*

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), tratamentul este contraindicat. La anumiți pacienți hipertensivi, fără leziuni renale preexistente aparente și la care testele sanguine renale au arătat o insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie întrerupt, cu posibilitatea reluării tratamentului fie cu o doză mai scăzută, fie prin administrarea unei singure componente active a medicamentului.

La acești pacienți, se vor determina creatininemia și potasemia după 2 săptămâni de tratament, ulterior pacienții trebuind monitorizați regulat, la intervale de 2 luni.

Insuficiența renală a fost raportată, mai ales în caz de insuficiență cardiacă severă sau de insuficiență renală produsă de patologia renală preexistentă, inclusiv stenoza arterei renale.

De obicei, medicamentul nu este recomandat în caz de stenoză bilaterală de arteră renală sau pe rinichi unic funcțional.

#### *Hipotensiune arterială și dezechilibru hidro-electrolitic*

Există un risc de hipotensiune arterială apărută brusc la pacienții cu dezechilibru hidro-electrolitic preexistent (în special, la pacienții cu stenoza arterei renale). În consecință, trebuie căutate semne și simptome sugestive pentru depleție electrolitică și scăderea volumului circulant (apărute după un episod de vărsături sau diaree) și trebuie monitorizată electrolitemia la acești pacienți.

La apariția unei hipotensiuni arteriale severe, trebuie administrată o perfuzie cu soluție salină izotonă. Hipotensiunea arterială tranzitorie nu exclude continuarea tratamentului. După normalizarea tensiunii arteriale și refacerea volumului circulant, tratamentul poate fi reluat cu doza cea mai mică sau prin administrarea unei singure componente active a medicamentului.

#### *Kaliemie*

Asocierea de perindopril și indapamidă nu previne hipokaliemia inițială indusă de indapamidă, în special la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală. Similar altor combinații antihipertensive care conțin diuretic, trebuie monitorizată regulat potasemia.

#### *Atenționări speciale privind excipienții cu efect propriu ai medicamentului*

#### *Lactoză*

Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg comprimate conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat "fără sodiu".

#### *Legate de perindopril*

#### *Tuse*

În timpul tratamentului cu inhibitori ECA a fost raportată apariția unei tuse uscate. Este caracterizată prin persistență și se remite la întreruperea tratamentului. Când apare acest simptom, trebuie luată în considerare și o etiologie iatrogenă. Dacă tratamentul cu inhibitor ECA este indispensabil, trebuie luată în considerare continuarea tratamentului.

#### *Copii și adolescenți*

Nu a fost stabilită eficacitatea și siguranța administrării perindoprilului, în monoterapie sau în combinație, la copii și adolescenți.

*Riscul hipotensiunii arteriale și/sau a insuficienței renale (în cazuri de insuficiență cardiacă, dezechilibru hidro-electrolitic, etc.)*

La pacienții cu dezechilibru hidro-electrolitic (determinat, de exemplu, prin restricții dietetice de sare, terapie diuretică prelungită), în stenoza arterei renale, la pacienții cu tensiune arterială inițială scăzută, în insuficiență cardiacă congestivă, precum și la cei cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, s-a observat prezența unei stimulări pronunțate a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Blocarea acestui sistem cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate induce, în special după administrarea dozei inițiale și în primele 2 săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau creșterea valorilor creatininemiei, ca urmare a unei insuficiențe renale funcționale.

Insuficiența renală poate apărea brusc (cu toate că este mai puțin frecventă) sau se poate dezvolta în cursul tratamentului. În aceste cazuri, se recomandă inițierea tratamentului cu doze mici de perindopril, urmată de creșterea gradată a dozelor.

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### *Vârstnici*

Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă evaluarea funcției renale și a potasemiei. Pentru evitarea debutului brusc al hipotensiunii arteriale, doza inițială trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale la tratament, în special la pacienții cu depleție hidro-electrolitică.

#### *Pacienții cu ateroscleroză diagnosticată*

Riscul de hipotensiune arterială există la toți pacienții, dar se recomandă precauție specială în caz de boală ischemică cardiacă și tulburări cerebrovasculare, iar inițierea tratamentului se va face cu cea mai mică doză posibilă.

#### *Hipertensiune renovasculară*

Tratamentul hipertensiunii renovasculare este revascularizarea. Totuși, inhibitorii ai ECA pot fi utili la pacienții cu hipertensiune renovasculară în așteptarea intervenției chirurgicale sau la cei la care tratamentul chirurgical nu este posibil. În caz de stenoză de arteră renală diagnosticată sau suspectată, tratamentul va fi inițiat în spital, cu doză mică și monitorizare continuă a funcției renale și a potasemiei. O parte dintre acești pacienți pot dezvolta insuficiență renală funcțională, de obicei reversibilă (la întreruperea tratamentului).

#### *Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă*

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA IV) sau cu diabet zaharat insulino-dependent (asociat cu tendință spontană la hiperkaliemie), inițierea tratamentului trebuie efectuată sub supraveghere medicală atentă și cu doze mici. La pacienții hipertensivi și la cei cu insuficiență coronariană (boală ischemică cardiacă), după inițierea tratamentului cu inhibitorii ai ECA nu este necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante.

#### *Pacienți cu diabet zaharat*

La pacienții cu diabet zaharat dependent de insulină (tendință spontană de creștere a nivelului de potasiu), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă. Nivelele glicemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, mai ales în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA.

#### *Diferențe etnice:*

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul pare mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, comparativ cu cei de altă rasă, posibil din cauza prevalenței mai crescute la pacienții hipertensivi de rasă neagră a nivelelor scăzute de renină.

#### *Intervenții chirurgicale/Anestezie:*

Inhibitorii ECA pot produce hipotensiune arterială în timpul anesteziei în special, dacă anestezicul administrat are potențial hipotensiv. Ca urmare, se recomandă, dacă este posibil, întreruperea administrării de inhibitori ai ECA cu durată lungă de acțiune cum este perindoprilul, cu o zi înaintea intervenției chirurgicale.

#### *Stenoza de valvă aortică sau de valvă mitrală /cardiomiopatie hipertrofică*

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții care prezintă obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng.

#### *Insuficiență hepatică*

Utilizarea de inhibitori ai ECA a fost asociată rar cu apariția unui sindrom care are ca primă manifestare icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și deces (uneori). Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care dezvoltă icter sau creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitor al ECA și trebuie să li se administreze un tratament adecvat de întreținere (vezi pct. 4.8).

#### *Hiperkaliemie*

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Pacienții cu risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei, includ pacienții cu insuficiență renală, degradarea funcției renale, vârstnici (> 70 ani), cu diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și pe cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină, cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, acid acetilsalicilic  $\geq 3$  g / zi, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi, agenți imunosupresori, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus. Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau substituenților de sare cu conținut de potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă a perindoprilului și a medicamentelor mai sus menționate este considerată adecvată, administrarea trebuie făcută cu precauție și kaliemia monitorizată frecvent (vezi pct. 4.5).

#### *Legate de indapamidă*

##### *Echilibrul hidro-electrolitic*

##### *Valoarea natremiei*

Valoarea natremiei va fi determinată înaintea inițierii tratamentului, apoi monitorizată la intervale regulate. Toate diureticele pot produce hiponatremie, uneori cu consecințe grave. Inițial, scăderea valorilor natremiei poate fi asimptomatică, de aceea, este esențială monitorizarea regulată.

Determinarea valorilor natremiei trebuie efectuată mai frecvent la vârstnici și la pacienții cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune ortostatică.

Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

##### *Valoarea potasemiei*

Scăderea potasiului până la hipokaliemie reprezintă o reacție adversă principală a tiazidelor și a medicamentelor tiazidice înrudite. La grupele de populație cu risc mare, trebuie prevenită apariția hipokaliemiei (<3,4 mmol/l), de exemplu, la vârstnici și/sau persoane cu malnutriție, cirozicii cu edeme și ascită, pacienți coronarieni și pacienți cu insuficiență cardiacă – indiferent dacă li se administrează sau nu medicație concomitentă.

La acești pacienți, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor digitalice și riscul aritmiilor. Prelungire a intervalului QT

Pacienții cu interval QT prelungit prezintă, de asemenea, risc de aritmie, indiferent de etiologie (congenitală sau iatrogenă). Hipokaliemia precum și bradicardia reprezintă factori predispozanți pentru apariția unor aritmii severe, potențial letale, mai ales torsada vârfurilor. În toate cazurile este necesară determinarea mai frecventă a nivelelor potasiului. Prima determinare a nivelului potasiului trebuie efectuată în prima săptămână de la inițierea tratamentului. La apariția hipokaliemiei, aceasta va fi corectată terapeutic.

#### Calcemia

Tiazidele și diureticele înrudite pot scădea excreția urinară a calciului, cu creșterea ușoară și tranzitorie a calcemiei. O creștere marcată a calcemiei poate indica prezența unui hiperparatiroidism nedignosticat. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie evaluată funcția paratiroidiană.

#### Glicemia

Monitorizarea glicemiei la pacienții cu diabet zaharat este importantă, în special în prezența hipokaliemiei.

#### Acid uric:

La pacienții cu hiperuricemie, frecvența atacurilor de gută poate crește.

#### *Funcția renală și diureticele*

Tiazidele și diureticele înrudite au eficacitate maximă numai dacă funcția renală este normală sau ușor afectată (creatininemia mai mică decât aproximativ 25 mg/l, adică <220 μmol/l, la adult). La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex, utilizând formula Cockroft, după cum urmează:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutate corporală} / 0,814 \times \text{creatininemie}$$

în care

vârsta este exprimată în ani,

greutatea corporală este exprimată în kilograme,

creatininemia este exprimată în μmol/l.

Această formulă este valabilă pentru bărbații vârstnici. La paciente, valoarea calculată folosind formula de mai sus, trebuie înmulțită cu 0,85.

Hipovolemia, secundară pierderii de lichide și sodiu induse de diuretic la inițierea tratamentului, duce la scăderea filtrării glomerulare. Aceasta determină creșterea uremiei și creatininemiei. La pacienții cu funcție renală normală, această disfuncție renală tranzitorie nu are efecte nedorite, dar poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

#### *Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis*

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ scădere a vederii sau durere oculară, cu debut acut, și pot apărea în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, pot fi luate prompt în considerare tratamente medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente alergice la sulfonamidă sau penicilină.



Sportivi

Sportivii trebuie atenționați că acest medicament conține o substanță activă care poate determina reacții fals pozitive la testele antidoping.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### ***Comune pentru perindopril și indapamidă***

###### *Administrare concomitentă nerecomandată*

###### *Litiu*

În timpul tratamentului concomitent cu litiu și inhibitori ai ECA, s-au raportat creșteri ireversibile ale litemiei și toxicității litiului. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice cu inhibitori ai ECA și litiu, poate crește suplimentar valorile litemiei și riscul toxicității litiului. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril și indapamidă, concomitent cu litiul, dar, dacă administrarea concomitentă de inhibitor al ECA și litiu este necesară, se recomandă monitorizarea litemiei (vezi pct. 4.4).

###### *Administrare concomitentă care necesită precauții speciale*

###### *Baclofen*

Potențarea efectului antihipertensiv. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și funcția renală și, la nevoie, trebuie ajustată doza de antihipertensiv.

###### *Antiinflamatoarele nesteroidiene (cu administrare sistemică); doze mari de acid acetilsalicilic:*

La utilizarea concomitentă de inhibitori ECA și antiinflamatoare nesteroidiene (cum sunt acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS non-selective), poate apărea reducerea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de inhibitori ECA și AINS poate duce la creșterea riscului agravării funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și creșterea nivelului potasiului seric, în special la pacienții cu funcția renală afectată anterior. Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei asociate și, ulterior, periodic.

###### *Administrare concomitentă care necesită atenție*

###### *Antidepresive de tip imipraminic (triciclice), neuroleptice*

Are creșterea efectului antihipertensiv și creșterea riscului hipotensiunii arteriale ortostatice (efect aditiv).

##### ***Legate de perindopril***

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

###### *Medicamente care induc hiperkaliemie*

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește incidența hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, agenți imunosupresori cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

###### *Medicamente care cresc riscul de angioedem*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Administrare concomitentă nerecomandată

#### *Aliskiren*

La pacienții fără diabet zaharat sau cu insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a disfuncției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).

#### *Tratament concomitent cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorului angiotensinei*

În literatura de specialitate sa raportat că la pacienții cu boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu leziuni la nivelul organelor țintă, terapia concomitentă cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor angiotensinei este asociată cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperkaliemiei și agravare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur medicament care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin combinarea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri definite individual, cu monitorizare atentă a funcției renale, a nivelului de potasiu și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

#### *Estramustină*

Risc crescut de reacții adverse, de exemplu angioedem.

#### *Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu*

Inhibitorii ECA atenuază pierderea de potasiu determinată de diuretice. Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu perindopril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, este necesară atenție când perindoprilul este administrat concomitent cu alte medicamente care cresc potasemia, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece se știe că trimetoprimul acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasemiei și a ECG.

#### *Co-trimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)*

Pacienții la care se administrează concomitent co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

### Administrare concomitentă care necesită precauții speciale

*Medicamente antidiabetice (insulină, sulfonamide hipoglicemizante):* Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemizante orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare să apară mai probabil în primele săptămâni de tratament concomitent și la pacienții cu insuficiență renală.

*Diuretice care nu economisesc potasiul:* Pacienții care utilizează diuretice, și în special cei care prezintă depleție a volumului circulant și/sau de sare, pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA. Posibilitatea efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea tratamentului cu diuretic, prin creșterea volumului circulant sau a aportului de sare înainte de inițierea tratamentului cu perindopril, în doze mici și progresive.

*În cazul hipertensiunii arteriale,* atunci când terapia diuretică anterioară s-ar fi putut să producă depleție de sodiu/volum circulant, fie trebuie întrerupt diureticul înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor ECA (caz în care, ulterior, poate fi apoi reintrodus un diuretic care nu economisește potasiul), fie inițierea tratamentului cu inhibitor ECA trebuie făcută cu doză mică și crescută progresiv.

În cazul insuficienței cardiace congestive tratată cu diuretice, inhibitorul ACE trebuie inițiat la o doză foarte mică, posibil după reducerea dozei diureticului care nu economisește potasiul, asociat tratamentului.

În toate cazurile, trebuie monitorizată funcția renală (creatininemia) în primele câteva săptămâni de tratament cu inhibitori ECA.

*Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă):* Cu eplerenonă sau spironolactonă în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA) cu o fracție de ejeție <40% și tratată anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, apare risc de hiperkaliemie, potențial letală, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind această combinație. Înainte de a iniția tratamentul cu această combinație, este necesară verificarea absenței hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a creatininemiei la începutul tratamentului, o dată pe săptămână în prima lună de tratament și, ulterior, la intervale lunare.

Racecadotril: este cunoscut faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindoprilul) determină angioedem. Acest risc poate fi mai mare la utilizarea concomitentă de racecadotril (un medicament utilizat pentru tratamentul diareei acute).

Inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus): pacienții la care se administrează concomitent un inhibitor al mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

#### Administrare concomitentă care necesită precauții

##### *Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare*

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina și alte nitrați sau alte vasodilatatoare, poate reduce în continuare tensiunea arterială.

##### *Alopurinol, medicamente citostatice sau imunodepresive, corticosteroizii (de uz sistemic) sau procainamida*

Administrarea concomitentă a acestor medicamente cu inhibitori ai ECA poate duce la creșterea riscului leucopeniei.

##### *Anestezice*

Inhibitorii ECA pot crește efectele hipotensive ale anumitor anestezice.

##### *Aur*

La pacienții în tratament cu preparate injectabile de aur (aurotiomalat de sodiu) în asociere cu un inhibitor ECA, incluzând perindopril, au fost rareori raportate reacții nitritoide (simptomele includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune).

*Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină):* Risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil peptidazei IV (DPP-IV) determinate de gliptină, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor ECA.

##### *Simpatomimetice*

Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

##### *Ciclosporină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

##### *Heparină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

### ***Legate de indapamidă***

#### *Administrare concomitentă care necesită precauții speciale*

##### *Medicamente care induc torsada vârfurilor*

Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție concomitent cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor, cum sunt: antiaritmice de clasă IA (chinidina, hidrochinidina, disopiramide), antiaritmice de clasă III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilium, sotalolul), unele neuroleptice (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamide (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozida), alte substanțe, cum sunt bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată intravenos, halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină administrată intravenos, metadonă, astemizol, terfenadină.

Se recomandă prevenirea și corectarea valorilor mici ale potasemiei, la nevoie monitorizarea intervalului QT.

##### *Hipokaliemie iatrogenă (amfotericină B administrată intravenos, glucocorticoizi și mineralocorticoizi (cu administrare sistemică), tetracosactid, laxative stimulante):*

Creștere a riscului de hipokaliemie (efect aditiv). Potasemia trebuie monitorizată și corectată dacă este necesar; la pacienții tratați cu glicozide digitale, se recomandă precauție specială. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.

##### *Glicozide cardiace*

Hipokaliemia favorizează efectele toxice ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea potasemiei și a ECG și, dacă este necesar, tratamentul va fi reconsiderat.

#### *Administrare concomitentă care necesită precauții*

*Metformină:* Acidoză lactică indusă de metformină determinată de posibila insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor (în special de diureticele de ansă). Metformina nu trebuie utilizată când valorile creatininemiei depășesc 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

*Substanțe de contrast iodate:* În cazul apariției deshidratării cauzată de diuretice, apare un risc crescut de insuficiență renală acută, în special la utilizarea unor doze mari de substanțe de contrast iodate. Trebuie efectuată rehidratarea pacientului înainte de administrarea substanțelor de contrast iodate.

*Săruri de calciu:* Risc de hipercalcemie, din cauza reducerii eliminării urinare de calciu.

*Ciclosporină, tacrolimus:* Risc de creștere a creatininemiei, cu modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției de sodiu/apă.

*Corticosteroizi, tetracosactid (în administrare sistemică):* Reducerea efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină din cauza corticosteroizilor).

## **4.6 Sarcina și alăptarea**

Din cauza efectelor individuale ale componentelor din medicament asupra sarcinii și alăptării, Co-Prenessa nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină. Co-Prenessa este contraindicată în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină.

Co-Prenessa este contraindicată în timpul alăptării. În funcție de importanța tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Co-Prenessa.

## *Sarcina*

### Legate de perindopril

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu IECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

### Efecte legate de indapamidă

Nu există date sau acestea sunt limitate (sub 300 de sarcini încheiate) în legătură cu utilizarea indapamidei la gravide. Expunerea prelungită la tiazide în timpul trimestrului trei de sarcină poate reduce volumul plasmatic al mamei, precum și debitul uteroplacentar, care pot determina ischemie feto-placentară și reducere a creșterii fetale. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte ale toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării indapamidei în perioada sarcinii.

### *Alăptarea*

Co-Prepressa este contraindicat în timpul alăptării.

### Efecte legate de perindopril

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindoprilului și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

### Efecte legate de indapamidă

Nu există date suficiente privind excreția indapamidei/metaboliților în laptele uman. Este posibil să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamidă și hipokaliemie. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Indapamida este înrudită cu diureticele tiazidice, care au fost asociate, în cazul utilizării în timpul alăptării, cu scăderea sau chiar întreruperea lactației. Indapamida este contraindicată în timpul alăptării.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

### *Efecte legate de perindopril, indapamidă și combinația acestora*

Niciuna dintre aceste substanțe active nu afectează starea de alertă – nici în administrare individuală, nici în combinație. Totuși, la unii pacienți pot apărea reacții individuale legate de reducerea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului sau în caz de tratament în asociere cu alte medicamente antihipertensive. Ca rezultat, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Perindoprilul inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și reduce pierderea potasiului produsă de indapamidă. În studiile clinice, hipokaliemia (potasemie <3,4 mmol/l) a fost observată la 2% - 4% dintre pacienții tratați cu combinația perindopril/indapamidă în doză de 4 mg/1,25 mg, respectiv de 4 mg/1,25 mg.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

- *la perindopril*: amețeli, cefalee, paretezii, disgeuzie, tulburări vizuale, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, crampe musculare și astenie.
- *la indapamidă*: reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții maculopapulare.

Reacțiile adverse care pot apărea în cursul tratamentului cu combinația perindopril/indapamidă se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență:

Foarte frecvente (≥1/10)

Frecvente (≥1/100 și <1/10)

Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)

Rare (≥1/10000 și <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Perindopril	Indapamidă
<i>Infecții și infestări</i>	Rinită	Foarte rare	-
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Anemie aplastică	-	Foarte rare
	Pancitopenie	Foarte rare	-
	Leucopenie	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare
Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate (reacții, mai ales dermatologice, la persoane cu predispoziție la reacții alergice și astmatice)	-	Frecvente
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (vezi pct.4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiponatremie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Depleție de potasiu cu hipokaliemie, în special la anumite grupe de populație cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută

<i>Tulburări psihice</i>	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Foarte rare	-
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli	Frecvente	-
	Cefălee	Frecvente	Rare
	Tremor	-	-
	Hipoestezie	-	-
	Parestezii	Frecvente	Rare
	Disgeuzie	Frecvente	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Accident vascular cerebral, posibil secundar unei hipertensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
Posibilitate de debut al unei encefalopatii hepatice în cazul insuficienței hepatice (vezi pct.s 4.3 and 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	
<i>Tulburări oculare</i>	Afectarea vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Vertij	Frecvente	Rare
	Tinitus	Frecvente	-
<i>Tulburări cardiace</i>	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic posibil secundar unei hipertensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfurilor (potențial	-	Cu frecvență

	letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)		necunoscută
<i>Tulburări vasculare</i>	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Sindrom Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-
	Dispnee	Frecvente	-
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie cu eozinofile	Foarte rare	-
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Durere abdominală	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Greață	Frecvente	Rare
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Disfuncție hepatică	-	Foarte rare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Prurit	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară	-	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Purpură	- -	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-
	Agravare a psoriazisului	Rare*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
Sindrom Stevens Johnson	-	Foarte rare	



<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Crampe musculare	Frecvente	-
	Posibilă agravare a unui lupus eritematos diseminat acut	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	-
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență renală acută	Foarte rare	Foarte rare
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie	Frecvente	-
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*	-
	Indispoziție	Mai puțin frecvente*	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-
	Hipertermie	Mai puțin frecvente*	-
	Fatigabilitate	-	Rare
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșterea uremiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a bilirubinemiei	Rare	-
	Creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a hemoglobinemiei și a hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Prelungire a intervalului QT pe EKG (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Cădere	Mai puțin frecvente*	-

\*Frecvența calculată din studiile clinice pentru reacțiile adverse detectate din raport spontan

În cazul altor inhibitori ECA au fost raportate cazuri de SIADH. SIADH poate fi considerată o complicație foarte rară, dar posibilă, asociată cu terapia cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: adr@anm.ro

#### **4.9 Supradozaj**

##### Simptome

Manifestarea cea mai obișnuită a supradozajului este hipotensiunea arterială. În plus, pot apărea greață, vărsături, crampe musculare, amețeli, somnolență, confuzie mentală, oligurie cu evoluție spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot apărea tulburări ale echilibrului electrolitic și ale volumului circulant (hiponatremie și hipokaliemie).

##### Tratament

Lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, împreună cu refacerea echilibrului hidro-electrolitic. Dacă apare hipotensiune arterială marcată, pacientul trebuie plasat în decubit dorsal, cu capul mai jos decât restul corpului și trebuie să se administreze o perfuzie cu soluție salină izotonă sau alte metode de refacere a volumului circulant.

Perindoprilatul poate fi îndepărtat prin dializă (vezi pct. 5.2).

### **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: perindopril și diuretice, codul ATC: C09BA04.

Co-Prenessa este o combinație de sare de perindopril terț-butilamină, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamoil. Proprietățile farmacologice ale combinației derivă din cele ale fiecărei componente în parte, în completarea celor derivate din acțiunea sinergică a ambelor substanțe active din combinație.

##### Mecanism de acțiune farmacologică

###### *Legat de Co-Prenessa*

Co-Prenessa produce efecte antihipertensive aditive sinergice prin cele două componente.

###### *Legat de perindopril*

##### Mecanism de acțiune

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA) care convertește angiotensina I în angiotensină II cu proprietăți vasoconstrictoare.

Inhibarea ECA reduce concentrațiile plasmatice de angiotensină II și astfel crește activitatea reninei plasmatice (prin inhibarea feedback-ului negativ asupra eliberării reninei) și diminuează secreția de aldosteron. Această acțiune determină reducerea rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra patului vascular din mușchi și rinichi, fără retenție suplimentară de sodiu și apă sau tahicardie reflexă, în cazul tratamentului de lungă durată.

Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA determină și creșterea activității sistemelor kininice-kalickreinică circulante și locale (și astfel activează sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea hipotensivă a inhibitorilor ECA și, parțial, la apariția unor reacții adverse (de exemplu, tusea).

Efecte farmacodinamice

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului se manifestă și la pacienții cu concentrații plasmatice mici sau normale de renină.

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. Ceilalți metaboliți sunt inactivi.

Perindoprilul reduce travaliul cardiac prin:

- efect vasodilator venos, determinat probabil de modificările metabolismului prostaglandinelor, rezultând reducerea presarcinii;
- reducerea rezistenței periferice totale, rezultând reducerea postsarcinii.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o reducere a presiunilor de umplere ale ventriculilor stâng și drept;
- o reducere a rezistenței vasculare periferice totale;
- o creștere a debitului cardiac și ameliorare a indexului cardiac;
- o creștere a fluxului sanguin regional muscular.

Testele de efort arată, de asemenea, ameliorări.

#### *Legat de indapamidă*

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indol, înrudit farmacologic cu diureticele tiazidice. Indapamida inhibă reabsorbția de sodiu din segmentul cortical de diluție. Crește excreția urinară de sodiu și cloruri și, într-o măsură mai mică, excreția de potasiu și magneziu, în acest mod crescând debitul de urină și având acțiune antihipertensivă.

Caracteristicile acțiunii antihipertensive

#### *Legate de Co-Prenessa*

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, medicamentul exercită un efect antihipertensiv dependent de doză asupra tensiunii arteriale sistolice și diastolice, în ortostatism sau clinostatism. Efectul antihipertensiv durează 24 ore. Controlul reducerii tensiunii arteriale se obține în mai puțin de o lună și fără tahifilaxie; întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a produs efect antihipertensiv cu caracter sinergic, comparativ cu fiecare substanță administrată în monoterapie.

Efectele unei doze mici de perindopril și indapamidă asupra morbidității cardiovasculare și mortalității nu au fost studiate.

#### Eficacitate și siguranță clinică

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, controlat activ a evaluat ecocardiografic efectul combinației perindopril/indapamidă asupra hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), comparativ cu enalapril administrat în monoterapie.

În PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS [exprimată prin indicele masei ventriculare stângi (IMVS)  $> 120 \text{ g/m}^2$  la bărbați și  $> 100 \text{ g/m}^2$  la femei] au fost distribuiți randomizat fie în grupul de tratament cu perindopril 2 mg/indapamidă 0,625 mg fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg, o dată pe zi, timp de un an. Doza a fost ajustată conform valorilor tensiunii arteriale, până la perindopril 8 mg și indapamidă 2,5 mg sau enalapril 40 mg, o dată pe zi. Numai 34% dintre subiecți au rămas în tratament cu perindopril 2 mg/indapamidă 0,625 mg (comparativ cu 20% cu enalapril 10 mg).

La sfârșitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ mai mult la grupul tratat cu perindopril/indapamidă ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ), comparativ cu grupul tratat cu enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ), la toți pacienții randomizați. Diferența medie dintre grupuri în modificarea IMVS a fost de  $-8,3$  [ÎI 95% ( $-11,5$ - $-5,0$ ),  $p < 0,0001$ ].

Un efect mai bun asupra IMVS a fost atins la doze mai mari de perindopril/indapamidă decât cele aprobate pentru Prelectal și BiPrelectal.

Referitor la tensiunea arterială, diferența medie estimată între grupurile din populația distribuită randomizat a fost de  $-5,8 \text{ mmHg}$  (ÎI 95% ( $-7,9$ ,  $-3,7$ ),  $p < 0,0001$ ) pentru tensiunea arterială sistolică și -

2,3 mmHg [ÎI 95% (-3,6,-0,9), p = 0,0004] pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului tratat cu perindopril/indapamidă.

### *Legate de perindopril*

#### Efecte farmacodinamice

Perindoprilul este activ în toate gradele de hipertensiune arterială (ușoară, moderată și severă). Reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în poziție șezând, cât și în ortostatism. Activitatea antihipertensivă după administrarea unei doze unice este maximă în interval de 4 - 6 ore după administrare și este menținută timp de 24 ore. Gradul de inhibare a ECA este de aproximativ 80% din valoarea maximă, chiar și după 24 ore. La pacienții care răspund la tratament, controlul tensiunii arteriale este atins în decurs de o lună de tratament și persistă fără apariția tahifilaxiei.

Întreruperea tratamentului nu are un efect de rebound al hipertensiunii arteriale.

Perindoprilul are proprietăți vasodilatatoare și reface elasticitatea arterelor mari, corectează modificările histomorfometrice din arteriolele de rezistență și reduce hipertrofia ventriculară stângă. Dacă este necesar, introducerea unui diuretic tiazidic duce la un efect aditiv sinergic. Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic tiazidic scade riscul hipokaliemiei asociată utilizării în monoterapie a diureticului.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Blocarea dublă a sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)*

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

### *Legate de indapamidă*

## Efecte farmacodinamice

Indapamida, administrată în monoterapie, prezintă un efect antihipertensiv care durează 24 ore. Efectul apare la doze la care proprietățile diuretice sunt minime.

Acțiunea antihipertensivă este proporțională cu ameliorarea complianței arteriale și cu reducerea rezistenței vasculare totale și arteriolare periferice. Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă. La depășirea dozei de diuretic tiazidic sau a unui diuretic înrudit cu tiazidele, efectul antihipertensiv atinge un platou, în timp ce reacțiile adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, dozele nu trebuie crescute.

În plus, s-a demonstrat că, pe termen scurt, mediu și lung, la pacienții hipertensivi, indapamida:

- nu prezintă efecte asupra metabolismului lipidic: trigliceride, LDL-colesterol și HDL-colesterol;
- nu prezintă efecte asupra metabolismului hidrocarbonaților, nici la pacienții cu diabet zaharat hipertensivi.

## Copii și adolescenți

Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Co-Prenessa la copii.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Legate de to Co-Prenessa*

Administrarea combinației de perindopril și indapamidă nu modifică proprietățile farmacocinetice ale acestora, în comparație cu administrarea acestora separată, în monoterapie.

### *Legate de perindopril*

#### Absorbție și biodisponibilitate

După administrarea orală, absorbția perindoprilului este rapidă, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 1 oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al perindoprilului este de 1 oră.

#### Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea de proteinele plasmatică este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei și este dependentă de concentrația plasmatică.

#### Metabolizare

Perindoprilul este un pro-medicament. Douăzeci și șapte la sută din doza administrată se regăsește în plasmă sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are alți 5 metaboliți, inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 - 4 ore.

Deoarece ingestia de alimente scade transformarea în perindoprilat, deci și biodisponibilitatea, perindopril terț-butilamină trebuie administrat oral, în doză unică, dimineața, înainte de micul dejun.

#### Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, cu atingerea stării de echilibru în decurs de 4 zile.

## Grupe speciale de populație

### Persoane vârstnice

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală.

### Insuficiență renală

În insuficiența renală este necesară ajustarea dozelor, în funcție de gradul insuficienței renale (clearance-ul creatininei).

#### În cazul procedurii de dializă

Clearance-ul perindoprilatului în timpul unei ședințe de dializă este de 70 ml/min.

#### Ciroză hepatică

Cinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al substanței nemodificate este redus la jumătate. Totuși, cantitatea de perindoprilat formată nu scade, de aceea nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Linearitate/non-linearitate

S-a demonstrat existența unei relații liniare între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

#### *Legate de indapamidă*

#### Absorbție

Indapamida este rapid și complet absorbită din tractul digestiv. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la om în aproximativ o oră după administrarea orală a medicamentului.

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79 %.

#### Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14 și 24 ore (în medie 18 ore). Administrarea unor doze repetate nu produce acumulare. Eliminarea se face în principal prin urină (70 % din doză) și materii fecale (22 %), sub forma unor metaboliți inactivi.

#### Grupe speciale de populație

#### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, farmacocinetica nu este modificată.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Combinăția de perindopril și indapamidă prezintă o toxicitate ușor crescută față de cea a componentelor individuale. Manifestările renale nu par a fi potențate la șobolan. Totuși, combinația produce toxicitate gastro-intestinală la câine și efectele toxice asupra mamei par mai mari la femela de șobolan (comparativ cu perindoprilul administrat în monoterapie).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse apar la doze corespunzătoare unor limite superioare de siguranță foarte mari în comparație cu dozele terapeutice utilizate.

Studiile preclinice efectuate separat pentru perindopril și indapamidă nu demonstrează existența unui potențial genotoxic, carcinogen sau teratogen.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Hidrogenocarbonat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale de păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere (PVC-PE-PVDC/Al) a 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 sau 100 comprimate.  
Cutii cu blistere (OPA-Al-PVC/Al) a 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Krka d.d, Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5202/2012/01-18

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2020