

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indix Combi, 5 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 3,4 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu tozylanu, przeliczone *in situ* na peryndopryl sodu oraz 1,25 mg indapamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 148,112 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki ok. 5 mm szerokości i 10 mm długości, z wytłoczoną literą „P”, „I” oraz linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, stosowanie produktu Indix Combi jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletką powlekana produktu Indix Combi, 5 mg + 1,25 mg raz na dobę, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem.

Jeżeli jest to możliwe, zaleca się indywidualne dostosowanie dawki z użyciem poszczególnych składników produktu. Produkt Indix Combi, 5 mg + 1,25 mg należy stosować, gdy ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Indix Combi, 2,5 mg + 0,625 mg (jeżeli dotyczy). Jeżeli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem Indix Combi, 5 mg + 1,25 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

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

Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)

W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu Indix Combi jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min) zaleca się rozpoczynanie leczenia od odpowiedniej dawki jednej z substancji czynnych produktu złożonego. U pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia obejmuje częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Niewydolność wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

W ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności peryndoprylu z indapamidem u dzieci i młodzieży.

Dane nie są dostępne.

Nie należy stosować produktu leczniczego Indix Combi u dzieci oraz młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem

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

Związane z indapamidem

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne sulfonamidy
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
- Encefalopatia wątrobowa
- Ciężka niewydolność wątroby
- Hipokaliemia

Związane z produktem Indix Combi

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Z powodu braku wystarczającego doświadczenia terapeutycznego, produktu Indix Combi nie należy stosować:

- U pacjentów poddawanych dializie
- U pacjentów z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Sole litu

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania soli litu i produktu złożonego peryndoprylu z indapamidem (patrz punkt 4.5).

Związane z peryndoprylem

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.

Leki oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość

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

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Może to wystąpić w każdym okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiedni nadzór, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta

do domu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, objawy zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. Zajęcie języka, głosni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast podać podskórnie adrenalinę 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) podtrzymywać drożność dróg oddechowych.

U pacjentów rasy czarnej, otrzymujących inhibitory ACE, donoszono o większej częstości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów rasy innej niż czarna.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Rzadko donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub bez nudności albo z wymiotami); w niektórych przypadkach nie było wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy a aktywność esterazy C1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany za pomocą następujących procedur: tomografii komputerowej brzucha, ultrasonografii lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów, zgłaszających ból brzucha.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) 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 leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych, zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów.

U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE, jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem odczulającym.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

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

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Pierwotny aldosteronizm

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

Ciąża

Stosowania inhibitorów ACE nie należy rozpoczynać podczas ciąży. Jeśli terapia inhibitorem ACE nie jest uznana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać, i, jeśli właściwe, wdrożyć inne leczenie przeciwnadciśnieniowe (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Związane z indapamidem

Encefalopatia wątrobowa

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. W razie wystąpienia objawów encefalopatii należy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi.

Nadwrażliwość na światło

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

Zalecane środki ostrożności

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Niewydolność nerek

W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie produktu jest przeciwwskazane.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników.

U tych pacjentów, w ramach podstawowej kontroli medycznej należy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny, po 2 tygodniach leczenia a następnie co 2 miesiące, podczas całego leczenia. Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą podstawową nerek, włączając zwężenie tętnicy nerkowej.

W przypadku obustronnego zwężenia tętnic nerkowych, lub jedynej czynnej nerki, zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu.

Niedociśnienie tętnicze i niedobory wody oraz elektrolitów

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w przypadku występującego wcześniej niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie kontrolować pacjentów, czy nie występuje u nich odwodnienie i niedobór elektrolitów, które mogą wystąpić w przypadku wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczące niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnego wlewu izotonicznego roztworu soli.

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po przywróceniu odpowiedniej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników.

Stężenie potasu

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

Związane z peryndoprylem

Kaszel

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w skojarzeniu u dzieci.

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

Wyrażna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest obserwowana podczas znacznej utraty płynów i elektrolitów (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia.

W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Miażdżyca

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

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Nie mniej jednak, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub gdy taka operacja nie jest możliwa.

Jeżeli Indix Combi został przepisany pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpoczynać w szpitalu od małych dawek. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia.

Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) oraz u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy zaczynać pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β -adrenolitykiem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dodać do leku β -adrenolitycznego.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

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

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza, gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne.

Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy, takimi jak peryndopryl, na dobę przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, jak również innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyny, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol, inne inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus; trimetoprim) a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia w surowicy stężenia potasu. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami kończące się zgonem arytmie.

Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.

Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Związane z indapamidem

Równowaga wodno-elektrolitowa

Stężenie sodu

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

Stężenie potasu

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz lekami moczopędnymi podobnymi do tiazydowych. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca.

W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów naparstnicy oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zgonu.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

Stężenie magnezu

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

Stężenie glukozy we krwi

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

Kwas moczowy

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny moczanowej.

Czynność nerek a leki moczopędne

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

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

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

przy czym: wiek wyrażony w latach
masa ciała w kg
stężenie kreatyniny w osoczu w $\mu\text{mol/l}$

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

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

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

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należą: nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które występują zazwyczaj w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Głównym sposobem leczenia jest przerwanie stosowania leku tak szybko, jak to możliwe. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niewyrównane należy rozważyć natychmiastową pomoc medyczną lub interwencję chirurgiczną. Do czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Sportowcy

Sportowcy powinni zwrócić uwagę, że ten produkt zawiera substancję czynną, która może powodować fałszywie dodatni wynik testu antydopingowego.

Substancje pomocnicze:

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i soli litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia w surowicy oraz zwiększenie toksyczności litu. Nie jest zalecane stosowanie produktu złożonego peryndoprylu i indapamidu wraz z solami litu, gdy jednak takie leczenie skojarzone okazuje się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Baklofen

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę)

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

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne:

Nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi i zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

Związane z peryndoprylem

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

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki powodujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych produktem Indix Combi 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 (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol) ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas - amiloryd. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Indix Combi z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli jest wskazane jednoczesne stosowanie, leki te należy stosować z ostrożnością, często monitorując stężenie potasu w surowicy krwi.

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 sercowonaczyniowych.

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

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 (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Estramustyna

Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

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

Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wymienionymi powyżej produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz „Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności”.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, 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 nieoszczędzające potasu

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza pacjentów z hipowolemią i (lub) niedoborem soli, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

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

- W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, jeśli to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

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

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE:

W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonych zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

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.

Allopurynol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii (patrz punkt 4.4).

Leki znieczulające

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

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Sole złota

Rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiomaleinian sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

Związane z indapamidem

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności

Leki indukujące torsade de pointes

W związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes*, takimi jak (ale nie ograniczają się do nich):

- leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
 - po pochodne fenotiazyny (np. chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna),
 - po pochodne benzamidu (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
 - po pochodne butyrofenonu (np. droperydol, haloperydol),
 - inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd),

inne substancje (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparfloksacyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna).

Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.

Leki zmniejszające stężenie potasu

Amfoterycyna B (podawana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu drażniącym: zwiększone ryzyko małego stężenia potasu (działanie addycyjne). Należy monitorować stężenie potasu i w razie potrzeby korygować jego stężenie, szczególnie podczas jednoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające pozbawione działania drażniącego.

Preparaty naparstnicy

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

Allopurynol

Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)

Chociaż przemyślane skojarzenie tych leków może być korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek lub cukrzycą). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina

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

Środki kontrastujące zawierające jod

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

Wapń (sole)

Ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

Cyklosporyna, takrolimus

Ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet przy braku niedoborów wody i elektrolitów.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólne)

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zważywszy na działania poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i laktację, produkt Indix Combi nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży. Indix Combi jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu Indix Combi podczas laktacji. Z tego względu należy podjąć

decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu Indix Combi, biorąc pod uwagę znaczenie terapii dla matki.

Ciąża

Związane z peryndoprylem

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

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pacjentki planujące ciążę powinny otrzymywać inną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorem ACE jest konieczne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć inne leczenie.

Ekspozycja płodu na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest znana jako czynnik uszkadzający płód (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i szkodliwy dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE, począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzanie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z indapamidem

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużona ekspozycja na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i opóźnienie wzrostu. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ dotyczący toksycznego działania na rozród (patrz punkt 5.3). Zapobiegawczo zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu Indix Combi w okresie karmienia piersią.

Związane z peryndoprylem

Peryndopryl nie jest zalecany u kobiet karmiących piersią ze względu na brak informacji dotyczących jego stosowania. Należy stosować inne leczenie, o lepiej zbadanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

Związane z indapamidem

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

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

Nie zaleca się stosowania indapamidu podczas karmienia piersią.

Płodność

Związane z peryndoprylem i indapamidem

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Żadna z dwóch substancji czynnych, osobno lub w skojarzeniu w produkcie Indix Combi, nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, lecz u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub po zastosowaniu dodatkowo innego leku przeciwnadciśnieniowego.

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) wystąpiła u 2% pacjentów leczonych peryndoprylu tozylanem.

Najczęściej zgłaszane i obserwowane działania niepożądane to:

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

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu były obserwowane następujące działania niepożądane, które pogrupowano według następującej częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

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

| | | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|
| | Małopłytkowość (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych) | - | Często |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) | Rzadko | - |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipokaliemia | - | Często |
| | Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5) | Niezbyt często* | - |
| | Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4) | Niezbyt często* | - |
| | Hiponatremia (patrz punkt 4.4) | Niezbyt często* | Nieznana |
| | Hipochloremia | - | Rzadko |
| | Hipomagnezemia | - | Rzadko |
| | Hiperkalcemia | - | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia psychiczne | Zmiana nastroju | Niezbyt często | - |
| | Zaburzenia snu | Niezbyt często | - |
| | Depresja | Niezbyt często* | - |
| | Splątanie | Bardzo rzadko | - |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego | Często | - |
| | Ból głowy | Często | Rzadko |
| | Parestezje | Często | Rzadko |
| | Zaburzenia smaku | Często | - |
| | Senność | Niezbyt często* | - |
| | Omdlenie | Niezbyt często* | Nieznana |
| | 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 |
| Zaburzenia oka | Zaburzenie widzenia | Często | Nieznana |
| | Wysięk naczyńiówkowy (patrz punkt 4.4) | - | Nieznana |
| | Ostra krótkowzroczność (patrz punkt 4.4) | - | Nieznana |
| | Ostra jaskra zamkniętego kąta (patrz punkt 4.4) | - | Nieznana |
| | Zamazane widzenie | - | Nieznana |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Często | Rzadko |
| | Szum uszny | Często | - |
| Zaburzenia serca | Kołatanie serca | Niezbyt często* | - |
| | Tachykardia | Niezbyt często* | - |
| | Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko | - |
| | Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków) | Bardzo rzadko | Bardzo rzadko |
| | Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko | - |
| | Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> | - | Nieznana |

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| | (potencjalnie zakończony zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5 | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), patrz punkt 4.4 | Często | Bardzo rzadko |
| | Zapalenie naczyń krwionośnych | Niezbyt często* | - |
| | Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi | Rzadko* | - |
| | Objaw Raynauda | Nieznana | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel (patrz punkt 4.4) | Często | - |
| | Duszność | Często | - |
| | Skurcz oskrzeli | Niezbyt często | - |
| | Eozynofilowe zapalenie płuc | Bardzo rzadko | - |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból brzucha | Często | - |
| | Zaparcie | Często | Rzadko |
| | Biegunka | Często | - |
| | Niestrawność | Często | - |
| | Nudności | Często | Rzadko |
| | Wymioty | Często | Niezbyt często |
| | Suchość błony śluzowej jamy ustnej | Niezbyt często | Rzadko |
| | Zapalenie trzustki | Bardzo rzadko | Bardzo rzadko |
| | Obrzęk naczynioruchowy trzustki | Bardzo rzadko | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko | Nieznana |
| | Zaburzenia czynności wątroby | - | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Świąd | Często - | - |
| | Wysypka | Często | - |
| | Wysypka plamkowo-grudkowa | - | Często |
| | Pokrzywka (patrz punkt 4.4) | Niezbyt często | Bardzo rzadko |
| | Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4) | Niezbyt często | Bardzo rzadko |
| | Plamica | - | Niezbyt często |
| | Nadmierne pocenie | Niezbyt często | - |
| | Reakcja nadwrażliwości na światło | Niezbyt często* | Nieznana |
| | Pemfigoid | Niezbyt często* | - |
| | Nasilenie łuszczycy | Rzadko* | - |
| | Rumień wielopostaciowy | Bardzo rzadko | - |
| | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka | - | Bardzo rzadko |
| | Zespół Stevensa-Johnsona | - | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Kurcze mięśni | Często | Bardzo rzadko |
| | Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego | - | Nieznana |
| | Ból stawów | Niezbyt często* | - |
| | Ból mięśni | Niezbyt często* | Nieznana |
| | Rabdomioliza | - | Nieznana |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Niewydolność nerek | Niezbyt często | Bardzo rzadko |
| | Bezmocz lub skąpomocz | Rzadko | - |
| | Ostra niewydolność nerek | Rzadko | Bardzo rzadko |

| | | | |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Zaburzenia erekcji | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia | Często | - |
| | Ból w klatce piersiowej | Niezbyt często* | - |
| | Złe samopoczucie | Niezbyt często* | - |
| | Obrzęk obwodowy | Niezbyt często* | - |
| | Gorączka | Niezbyt często* | - |
| | Zmęczenie | - | Rzadko |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi | Niezbyt często* | - |
| | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | Niezbyt często* | - |
| | Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi | Rzadko | - |
| | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych | Rzadko | Nieznana |
| | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko | - |
| | Zwiększenie stężenia glukozy we krwi | - | Nieznana |
| | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi | - | Nieznana |
| | Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5) | - | Nieznana |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Upadki | Niezbyt często* | - |

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

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.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najbardziej prawdopodobnym objawem po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, bolesnymi skurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania lub oligurią, która może prowadzić do anurii (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Leczenie

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego produktu poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodnoelektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych.

W razie wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać dożylnie izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów.

Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne; kod ATC: C09BA04.

Indix Combi jest produktem złożonym z soli tozylatowej peryndoprylu - inhibitora konwertazy angiotensyny i indapamidu - chlorosulfamoidowego leku moczopędnego. Jego właściwości farmakologiczne pochodzą z odrębnych właściwości obu składników, oraz właściwości wynikających z addytywnego działania synergicznego.

Mechanizm działania

Związany z produktem Indix Combi

Produkt Indix Combi wykorzystuje addytywny synergizm działania przeciwnadciśnieniowego obu składników.

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania sodu i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu).

Działanie hipotensyjne peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieczynne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego poprzez:

- działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload);
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (afterload).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego;
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie.

Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie.

Związany z indapamidem

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Skutek działania farmakodynamicznego

Związany z produktem Indix Combi

U pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od wieku, Indix Combi wywołuje zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi zarówno skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej lub stojącej.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymuje się 24 godziny. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi uzyskiwane jest po okresie krótszym niż miesiąc, bez zjawiska tachyfilaksji. Zakończenie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”. Podczas badań klinicznych obserwowano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego typu synergicznego w porównaniu z każdym składnikiem podanym osobno.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii działanie produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid na przerost lewej komory serca (ang. LVH) wobec monoterapii enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem, z przerostem lewej komory serca (określonym jako wskaźnik masy lewej komory (ang. LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn i $> 100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) byli randomizowani do grupy otrzymującej 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina lub peryndoprylu tosylanu) i 0,625 mg indapamidu lub 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawka była dostosowana według kontroli ciśnienia krwi, wynosiła do 8 mg peryndoprylu z tertbutyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina lub peryndoprylu tosylanu) i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Tylko 34% osób pozostało leczonych dawką 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina lub peryndoprylu tosylanu) i 0,625 mg indapamidu (*versus* 20% osób leczonych 10 mg enalaprylu).

Pod koniec leczenia wartość LVMI zmniejszyła się znacznie bardziej w grupie otrzymującej peryndopryl i indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie otrzymującej enalapryl ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej randomizowanej populacji pacjentów. Między grupami różnica w zmianie wartości LVMI wynosiła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepsze działanie na wartość LVMI osiągnięto w przypadku większych dawek peryndoprylu i indapamidu niż dawek w produkcie Indix Combi.

Oдноśnie ciśnienia krwi, oszacowane średnie różnice między grupami w randomizowanej populacji wynosiły $-5,8$ mmHg (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) odpowiednio dla ciśnienia krwi skurczowego oraz $-2,3$ mmHg (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia krwi rozkurczowego, na korzyść grupy otrzymującej peryndopryl i indapamid.

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, w pozycji leżącej i stojącej. Działanie przeciwnadciśnieniowe po jednej dawce jest największe po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach znaczna część aktywności enzymu konwertującego, około 80%, jest nadal zablokowana. U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągana jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu „z odbicia” na nadciśnienie.

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca. Jeśli istnieje potrzeba, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego efektu synergicznego.

Połączenie inhibitora konwertazy z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^{rt}artan 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.

Związany z indapamidem

Indapamid w monoterapii ma działanie hipotensyjne, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje po dawkach, przy których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczkowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Gdy przekracza się dawkę tiazydowego leku moczopędnego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie hipotensyjne osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nadal się zwiększają. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto, wykazano, że w leczeniu długo-, średnio- i krótkookresowym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym indapamid:

- nie ma wpływu na gospodarkę lipidową: triglicerydy, LDL-cholesterol i HDL-cholesterol;
- nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Związane z peryndoprylem i indapamidem:

Skojarzone podawanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do podawania osobno.

Związane z peryndoprylem

Wchłanianie i biodostępność

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg. Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Metabolizm

Peryndopryl jest prolekiem. 27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl daje 5 metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3 – 4 godzin.

Wydalenie

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi ok. 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Wydalenie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca czy nerek.

Liniowość/ nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydalenie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca czy nerek.

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku niewydolności nerek konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od stopnia niewydolności (klirens 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).

Związane z indapamidem

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od podania doustnego.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podanie wielokrotne nie prowadzi do kumulacji. Eliminacja przebiega głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22% dawki), w postaci nieczynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Indix Combi ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. Objawy ze strony nerek nie wydają się być bardziej nasilone u szczurów. Jednakże połączenie powoduje żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek wydają się być bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem).

Nie mniej jednak, te działania niepożądane występują po zastosowaniu dawek o wiele większych niż podawane w warunkach terapeutycznych.

Badania przedkliniczne przeprowadzone oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały potencjału genotoksycznego ani rakotwórczego.

Badania toksycznego wpływu na rozród nie wykazały działania toksycznego względem zarodków ani działania teratogenego, również nie stwierdzono zaburzeń płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Sodu wodorowęglan

Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian
Otoczka:
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

28 miesięcy.

Po otwarciu należy zużyć w ciągu 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z PP z zamknięciem z PE zawierający środek pochłaniający wilgoć i zabezpieczenie gwarancyjne.

Wielkość opakowań: 30, 60, 90, 90 (3x30), 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20995

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

25.02.2013

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

wrzesień 2024 r.