

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Indix Combi, 10 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg peryndoprylu tozylanu (co odpowiada 6,816 mg peryndoprylu; przekształconego *in situ* do peryndoprylu sodu) oraz 2,5 mg indapamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 296,224 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy ok. 10 mm, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Indix Combi jest wskazany w zastępczym leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania peryndoprylu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletki powlekana produktu Indix Combi o mocy 10 mg + 2,5 mg na dobę w dawce pojedynczej, najlepiej przyjmowana rano przed posiłkiem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy skorygować według wieku, masy ciała i płci. Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć, jeśli czynność nerek jest prawidłowa oraz po uwzględnieniu reakcji ciśnienia tętniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4)

W przypadku ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min), leczenie jest przeciwwskazane.

Należy regularnie oznaczać stężenie kreatyniny i potasu w osoczu.

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

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Indix Combi u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Nie należy stosować produktu Indix Combi u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z peryndoprylem:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne inhibitory ACE
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE (patrz punkt 4.4)
- Dziedziczny 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 zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia peryndoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz 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 na inne sulfonamidy
- Ciężkie i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min)
- Encefalopatia wątrobowa
- Ciężka zaburzenia czynności 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 dializoterapii,
- u pacjentów z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid (patrz punkt 4.5).

Związane z peryndoprylem:

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

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

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

Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o wystąpieniu neutropenii i (lub) agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozami, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, lub jeśli współistnieją te czynniki ryzyka, zwłaszcza jeśli występowało wcześniej zaburzenie czynności nerek.

U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach nie reagowały na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, należy okresowo oznaczać liczbę krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania 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 jedną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać jedynie z 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). Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takim przypadku 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 krtani może zakończyć się zgonem. Jeśli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, mogący powodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast podać podskórnie roztwór adrenaliny 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 innych ras.

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 wymiotami, lub bez takich objawów); 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 ustępowały po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, u których wystąpi 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. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna).

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 poddawani hemodializoterapii

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 typu 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

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć 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 odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się jego przerwanie. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uznane za konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:

Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach ciężkich i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 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 od mniejszej dawki, albo 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 tętnicy 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 podania izotonicznego roztworu soli we wlewie dożylnym. 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.

Stężenia potasu

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

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 wskazane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

Dzieci i młodzież

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

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

Znaczną aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron obserwuje się zwłaszcza w przypadku dużego niedoboru płynów i elektrolitów (ściśła dieta z małą ilością sodu lub długotrwałe leczenie lekami

moczopędnymi), u pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, 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 i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona nagły 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 oznaczyć stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach niedoboru płynów i elektrolitów, aby uniknąć nagłego niedociśnienia.

Miażdżyca

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

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Leczenie produktem Indix Combi nie jest odpowiednie dla pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ leczenie powinno być rozpoczynane w szpitalu od mniejszej dawki niż zawarta w produkcie Indix Combi.

Niewydolność serca/ ciężka niewydolność serca

Stosowanie produktu Indix Combi o mocy 10 mg + 2,5 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) nie jest odpowiednie, ponieważ leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β -adrenolitykiem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową: inhibitor ACE należy dodać do leku β -adrenolitycznego.

Pacjenci z cukrzycą

Stosowanie produktu Indix Combi o mocy 10 mg + 2,5 mg u pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu) nie jest odpowiednie, ponieważ leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza od mniejszej dawki początkowej.

U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenie 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 ACE, takimi jak peryndopryl, na dobę przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

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

Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk 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 dekompenacja 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 stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami kończące się zgonem arytmie. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów 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

Przez rozpoczęciem leczenia, należy oznaczyć stężenie sodu w osoczu, a następnie regularnie je kontrolować. 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 punkty 4.8 i 4.9). Wszystkie leki moczopędne mogą powodować poważne w skutkach zmniejszenie stężenia sodu. Hiponatremia z towarzyszącą hipowolemią mogą powodować odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Współistniejąca utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej, kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość i nasilenie tego działania nie są znaczące.

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 w osoczu

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

Stężenie 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 niż około 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u dorosłych). W przypadku osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

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

przy czym: wiek wyrażony w latach

masa ciała w kg

stężenie kreatyniny w osoczu w µmol/l

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

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

Sportowcy

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

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki zawierające sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji, wywołując nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą, przemijającą krótkowzrocznością i ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub bólu oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może

prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostanie zwiększone, należy bezzwłocznie rozważyć leczenie farmakologiczne lub operacyjne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania mogą obejmować uczulenie na sulfonamid lub penicylinę w wywiadzie.

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:

- **Sole litu:** podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i soli litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia w surowicy oraz toksyczności litu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania połączenia peryndoprylu i indapamidu oraz soli litu, jeśli jednak takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności:

- **Baklofen:** nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Konieczne jest kontrolowanie ciśnienia tętniczego oraz czynności nerek i w razie konieczności dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.
- **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę):** jeśli 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. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:

- **Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne:** nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze i zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

Związane z peryndoprylem:

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

Leki wywołujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy 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 amilorid), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprym oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas - amilorid. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Skojarzone stosowanie 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 kontrolując stężenie potasu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):

- **Aliskiren:** u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek istnieje zwiększone ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.
- **Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego:**
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 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).
- **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 pacjentów innych niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek istnieje zwiększone ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).
- **Jednoczesne stosowanie z inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II:** Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową, 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 oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (np. poprzez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).
- **Estramustyna:** Istnieje ryzyko zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.
- **Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas**
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 podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne środki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.
- **Leki moczopędne nieoszczędzające potasu:** pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.
W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze stosowanie leku moczopędnego mogło spowodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie ewentualnie ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej dawki i stopniowo ją zwiększać.
W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, po możliwym zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.
 We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).
- **Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton):** eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE: u 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 ostrożności:

- **Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne:** Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu. Leczenie skojarzone z nitrogliceryną, innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.
- **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).
- **Leki sympatykomimetyczne:** Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.
- **Sole złota:** Rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (objawy to: nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych preparatami złota we wstrzyknięciach (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.
- **Cyklosporyna:** podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.
- **Heparyna:** podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Związane z indapamidem:

Jednoczesne stosowanie wymagające 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:
 - fenotizayny (np. chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd),
 - butyrofenony (np. droperydol, haloperydol),
 - inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd),
 - inne substancje (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna).

Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne; należy 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 addytywne). Należy monitorować stężenie potasu i w razie potrzeby je korygować, szczególnie podczas jednoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające pozbawione działania drażniącego.
- **Glikozydy naparstnicy:** hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu i magnezu w osoczu oraz zapisu EKG i dostosowanie sposobu leczenia, jeżeli jest to konieczne.
- **Allopurynol:** jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności:

- **Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren):** Racjonalne kojarzenie tych leków, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii (zwłaszcza w przypadku osób z cukrzycą lub z niewydolnością nerek) lub hiperkaliemii. 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, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.
- **Środki kontrastujące zawierające jod:** w przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, szczególnie, jeśli 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 zwiększenia stężenia kreatyniny, bez zmiany stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet w przypadku braku niedoborów wody i elektrolitów.
- **Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podawane ogólnie):** osłabione działanie przeciwnadciśnieniowe (retencja sodu i wody w wyniku działania kortykosteroidów).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Biorąc pod uwagę wpływ poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i laktację, nie zaleca się stosowania produktu Indix Combi podczas pierwszego trymestru ciąży. Indix Combi jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Indix Combi nie jest zalecany w okresie karmienia piersią. W związku z tym, należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem Indix Combi, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia 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).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowanie leczenia inhibitorem ACE jest konieczne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli jest to wskazane, wdrożyć inne leczenie.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

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

Noworodki, 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. Przedłużone narażenie 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 płodu oraz opóźnienie wzrostu.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu Indix Combi nie jest zalecane w okresie karmienia piersią.

Związane z peryndoprylem:

Nie zaleca się podawania peryndoprylu podczas karmienia piersią ze względu na brak informacji dotyczących jego stosowania w tym okresie. Należy stosować inne leczenie, o lepiej określonym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

Związane z indapamidem:

Istnieją niewystarczające informacje dotyczące przenikania indapamidu/metabolitów do mleka ludzkiego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest ściśle powiązany z tiazydowymi lekami moczopędnymi, których stosowanie podczas karmienia piersią powoduje zmniejszenie, a nawet zahamowanie wydzielania mleka.

Stosowanie indapamidu podczas karmienia piersią nie jest zalecane.

Płodność

Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu:

Badania toksycznego wpływu na rozród 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, zwłaszcza na początku leczenia lub po zastosowaniu dodatkowo innego leku przeciwnadciśnieniowego.

W takim przypadku 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 6% pacjentów leczonych peryndoprylem i indapamidem.

Najczęstsze obserwowane działania niepożądane to:

- dla peryndoprylu: zawroty głowy, ból głowy, parestezja, zaburzenia odczuwania 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 osłabienie.
- dla indapamidu: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dermatologiczne, u osób podatnych na reakcje alergiczne i astmatyczne oraz wysypki plamkowo-grudkowe.

b. Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Peryndopryl	Indapamid
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (reakcje, głównie dermatologiczne, u osób podatnych na reakcje alergiczne i astmatyczne)	-	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	Rzadko	-
Zaburzenia	Hipokaliemia	-	Często

metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia, przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Hipochloremia	-	Rzadko
	Hipomagnezemia		Rzadko
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	-
	Depresja	Niezbyt często*	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezja	Często	Rzadko
	Zaburzenia smaku	Często	-
	Senność	Niezbyt często*	-
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często	Nieznana
	Nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność; ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Niewyraźne 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, migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-
	Częstoskurcz typu <i>Torsades de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem) (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie (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 jelit	Bardzo rzadko	-
Zapalenie wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenie 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 się	Niezbyt często	-
	Reakcje nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko
	Nasilenie łuszczycy	Rzadko*	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	Nieznana
	Możliwe nasilenie występującego wcześniej ostrego tocznia rumieniowego uogólnionego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-
	Oslabienie mięśni	-	Nieznana
	Rabdomioliza	-	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Ostra niewydolność nerek	Rzadko	Bardzo rzadko
	Bezmocz lub skąpomocz	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 zmniejszenie 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

Departamentu 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 przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania i skąpomoczem, który może postępować do bezmoczu (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 aktywnego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodno-elektrolitowych, 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. Jeśli jest to konieczne, można podać we wlewie dożylnym 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, zawierającym sól tozylanową peryndoprylu (inhibitor konwertazy angiotensyny) i indapamid (chlorosulfamoidowy lek moczopędny). Jego właściwości farmakologiczne pochodzą z odrębnych właściwości obu składników oraz właściwości wynikających z addytywnego działania synergicznego.

Mechanizm działania

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 rozpad 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 podczas długotrwałego leczenia.

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małą lub prawidłową aktywnością 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: zmniejszenie obciążenia wstępnego (preload);
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejszenie obciążenia następczego (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 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.

Działanie farmakodynamiczne

Związane z produktem Indix Combi:

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

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii wpływ 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 tozylanu) i 0,625 mg indapamidu lub 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawkę dostosowywano zgodnie z uzyskaną kontrolą ciśnienia tętniczego, zwiększając do 8 mg peryndoprylu z tertbutyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina lub peryndoprylu tozylanu) 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 tozylanu) i 0,625 mg indapamidu (wobec 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 peryndoprylu w dawce 8 mg (co odpowiada 10 mg peryndoprylu tozylanu/ 2,5 mg indapamidu).

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.

Związane 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 reagujących na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągnięta 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 działania synergicznego.

Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z podawaniem tylko leku moczopędnego.

Związane z indapamidem:

Indapamid w monoterapii wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje po dawkach, w przypadku których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczekowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

W przypadku zwiększania dawki diuretyku tiazydowego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie przeciwnadciśnieniowe 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, cholesterol LDL i cholesterol HDL;
- nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Dane z badań klinicznych odnośnie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMrtan 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 lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z 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.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania produktu Indix Combi u dzieci.

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

Po podaniu doustnym, peryndopryl wchłania się szybko, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg mc. dla niezwiązanego peryndoprylatu. Wiązanie peryndoprylatu z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, zależy jednak 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 osiągane w ciągu 3 – 4 godzin.

Eliminacja

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

Liniowość/brak liniowości

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

Pacjenci poddawani dializoterapii

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 u ludzi 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

Pacjenci z zaburzeniami 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 skojarzenie powoduje toksyczne działanie na przewód pokarmowy u psów oraz toksyczne działanie na matki u szczurów, bez wpływu teratogennego.

Niemniej jednak, te działania niepożądane występują po zastosowaniu dawek o wiele większych niż dawki terapeutyczne.

Związane z peryndoprylem:

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy) narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa leków, powodują działania niepożądane w późnym okresie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików: obserwowano uszkodzenie nerek i zwiększenia śmiertelności około- i pourodzeniowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców, ani u samic szczurów.

Podczas długotrwałych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

Związane z indapamidem:

Największe dawki podane doustnie różnym gatunkom zwierząt (40 do 8000 razy większe od dawki terapeutycznej) wykazały nasilenie właściwości moczopędnych indapamidu. Główne objawy zatrucia podczas badań ostrej toksyczności indapamidu, podanego dożylnie lub dootrzewnowo, tj. zwolnienie oddechu i rozszerzenie naczyń obwodowych, były związane z farmakologicznym działaniem indapamidu. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego, a płodność nie została zaburzona.

Wyniki testów dotyczących działania mutagennego i rakotwórczego indapamidu były negatywne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Sodu wodorowęglan
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol/PEG 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

28 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z PP z korkiem z PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z dozownikiem i zabezpieczeniem gwarancyjnym z PE, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 30, 50, 60 (2x30), 90 (3x30) lub 100 (2x50) 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23764

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.02.2017 r.

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

23.11.2024 r.