

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tertensif Bi-Kombi, 10 mg + 2,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu oraz 2,5 mg indapamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, okrągła tabletki powlekana o średnicy 8 mm i promieniu krzywizny 11 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Tertensif Bi-Kombi jest wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u pacjentów, u których osiągnięto odpowiednią kontrolę ciśnienia za pomocą peryndoprylu i indapamidu podawanych w oddzielnych preparatach w dawkach takich jak w produkcie Tertensif Bi-Kombi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Jedna tabletki Tertensif Bi-Kombi na dobę jako pojedyncza dawka, 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 musi być skorygowane według wieku, masy ciała i płci. Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć, jeśli czynność nerek jest prawidłowa oraz po wzięciu pod uwagę reakcji na ciśnienie krwi.

###### *Zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4)*

W ciężkim i umiarkowanym zaburzeniu czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min), leczenie jest przeciwwskazane.

Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia dotyczy częstego badania stężenia kreatyniny i potasu.

###### *Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)*

W ciężkim zaburzeniu czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tertensif Bi-Kombi u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Nie należy stosować produktu Tertensif Bi-Kombi u dzieci oraz młodzieży.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

### Związane z peryndoprylem:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek inhibitor ACE;
- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4);
- wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- jednoczesne stosowanie preparatu Tertensif Bi-Kombi z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5);
- pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5);
- znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

### Związane z indapamidem:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek sulfonamid;
- ciężkie i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min);
- encefalopatia wątrobowa;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- hipokaliemia;
- ogólną zasadą jest niekojarzenie tego produktu z lekami nie-przeciwarytmicznymi powodującymi *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5);
- laktacja (patrz punkt 4.6).

### Związane z produktem Tertensif Bi-Kombi:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego leczenia, produktu Tertensif Bi-Kombi 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 połączenia peryndoprylu z indapamidem (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, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas*

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

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

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE donoszono o wystąpieniu neutropenii lub agranulocytozy, małopłytkowości 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 poważne zakażenia, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywne antybiotykami. Jeśli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, doradza się okresowe monitorowanie liczby krwinek białych, 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 jakimkolwiek okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiednie monitorowanie, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta do domu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, skutki zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. Obrzęk języka, głośni lub krtani może powodować niedrożność dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast podać podskórnie adrenalinę 1:1 000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) udrożnić drogi oddechowe.

U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszono o większej częstotliwości 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 bez nudności albo z wymiotami); w niektórych przypadkach nie było wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy a aktywność C<sub>1</sub> esterazy 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 mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania), patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.5). Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych peryndoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego*

U pacjentów otrzymujących 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 inhibitorów ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem.

#### *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 tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

#### *Pacjenci hemodializowani*

U pacjentów dializowanych z użyciem membran *high-flux* (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innych typów membran do dializy lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

#### *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 istotną, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać, i, jeśli właściwe, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6).

### *Związane z indapamidem*

#### *Encefalopatia wątrobowa*

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować wystąpienie encefalopatii 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.

### *Środki ostrożności*

#### *Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu*

##### *Niewydolność nerek*

W przypadkach ciężkiej i umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) leczenie 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 terapię mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników.

U tych pacjentów, w ramach zwykłej kontroli lekarskiej należy często 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 zasadniczą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

W przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej lub jednej czynnej nerki, zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu.

##### *Niedociśnienie tętnicze i niedobory wody oraz elektrolitów*

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w obecności występującego wcześniej niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy regularnie przeprowadzać badanie objawów klinicznych niedoborów wody i elektrolitów, które mogą się pojawić w przypadku współistniejących wymiotów lub biegunki.

U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

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

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia.

Po ustabilizowaniu się dostatecznej 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 preparatów przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

### *Substancje pomocnicze*

Produkt Tertensif Bi-Kombi nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

### *Związane z peryndoprylem*

#### *Kaszel*

W przypadku stosowania inhibitorów 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 inhibitorem ACE jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dzieci oraz młodzieży.

#### *Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoborów wody i elektrolitów itd.)*

Wyraźna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron była obserwowana szczególnie podczas znacznej utraty wody i elektrolitów (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z 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 ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia.

W takich przypadkach leczenie powinno się 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, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, w celu uniknięcia nagłego wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

#### *Miażdżyca*

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością krążenia mózgowego, i rozpocząć leczenie od małej dawki.

#### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Nie mniej 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 Tertensif Bi-Kombi nie jest odpowiednie dla pacjentów z rozpoznany lub podejrzewany zwężeniem tętnicy nerkowej, ponieważ leczenie powinno być rozpoczynane w szpitalu mniejszą dawką niż tą, którą zawiera produkt Tertensif Bi-Kombi.

#### *Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca*

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie produktem Tertensif Bi-Kombi nie jest odpowiednie, ponieważ terapia powinna zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z niewydolnością tętnic wieńcowych: inhibitor ACE powinien być dodany do leczenia beta-adrenolitykiem.

### *Pacjenci z cukrzycą*

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie produktem Tertensif Bi-Kombi nie jest właściwe, ponieważ terapię 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 widocznie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego 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 angiotensyny, takimi jak peryndopryl, na dzień 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.

### *Niewydolność wątroby*

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka, lub u których obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem 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. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostra dekomensacja 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  $\geq 3$  g/dobę, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus; trimetoprim). 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 poważne, czasami kończące się zgonem arytmie. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów 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: punkty 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 i wystąpienie hipokaliemii stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach dużego 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 nasercowych oraz ryzyko 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 powodować zgon.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór.

#### *Stężenie wapnia*

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować 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 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 wtedy, kiedy 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 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 mikromol/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 wody i sodu spowodowaną 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.

#### *Sportowcy*

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

#### *Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta*

Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe leczenie polega na jak najszybszym przerwaniu podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie innym lekiem lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

## 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 litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia w surowicy oraz toksyczności litu.

Nie zaleca się stosowania produktu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid w skojarzeniu z litem, ale jeśli jest to konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

- **Baklofen:** nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. W razie konieczności należy kontrolować ciśnienie tętnicze oraz dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.
- **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy  $\geq 3$  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 osłabioną 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 jednoczesnej terapii, a następnie okresowo.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

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

### 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 powodujące hiperkaliemię***

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzenie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

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

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

**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.

**Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan:** jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne hamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### **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, stężenia potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).
- **Estramustyna:** istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.
- **Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):** u pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).
- **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 zakończonej 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.
- **Racekadotryl:** wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej bieguncie).
- **Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus):** u pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie wymagające 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 obniżyć 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).
- **Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna):** u pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV).
- **Leki działające sympatykomimetycznie:** leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

- **Sole złota:** rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (*nitritoid reactions*; objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

#### Związane z indapamidem

#### Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

- **Leki powodujące torsade de pointes:** w związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku łączenia go z produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy I A (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki neuroleptyczne (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak 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: 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 korygować jego stężenie, szczególnie podczas jednoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające pozbawione działania drażniącego.
- **Glikozydy naparstnicy:** małe stężenie potasu nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy monitorować stężenie potasu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.
- **Allopyrynol:** jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopyrynol.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające 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 wynosi powyżej 15 mg/l (135  $\mu\text{mol/l}$ ) u mężczyzn i 12 mg/l (110  $\mu\text{mol/l}$ ) u kobiet.
- **Środki kontrastujące zawierające jod:** w przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, kiedy zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.
- **Sole wapnia:** ryzyko zwiększonego stężenia wapnia w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- **Cyklosporyna, takrolimus:** ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet przy braku niedoborów elektrolitów i wody.
- **Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podanie ogólne):** osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie soli i wody spowodowane przez kortykosteroidy).

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

Z powodu działań poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i laktację, produkt Tertensif Bi-Kombi nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży. Tertensif Bi-Kombi jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Tertensif Bi-Kombi jest przeciwwskazany podczas laktacji. Należy zatem podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu Tertensif Bi-Kombi, biorąc pod uwagę znaczenie tej 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 mieć zastosowaną alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorem ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Ekspozycja płodu na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest znana jako czynnik uszkadzający płód (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny 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

Produkt Tertensif Bi-Kombi jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

### Związane z peryndoprylem

Ponieważ brak informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się peryndoprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

### 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.

Indapamid jest przeciwwskazany 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**

### *Związane z peryndoprylem, indapamidem i produktem Tertensif Bi-Kombi*

Żadna z dwóch substancji czynnych, osobno lub łącznie w produkcie Tertensif Bi-Kombi, 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 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 6% pacjentów leczonych produktem Tertensif Bi-Kombi.

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: reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo- grudkowych.

### b. Tabełaryczny wykaz działań niepożądanych

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

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można jej 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
	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
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Nadwrażliwość (reakcje, głównie skórne, u pacjentów z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych)	-	Często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	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
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko
	Utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u niektórych pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Zmiany nastroju	Niezbyt często	-
	Zaburzenie snu	Niezbyt często	-
	Splątanie	Bardzo rzadko	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-
	Ból głowy	Często	Rzadko
	Parestezje	Często	Rzadko
	Zaburzenie 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	
<b>Zaburzenia oka</b>	Zaburzenia widzenia	Często	Nieznana
	Krótkowzroczność (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana
	Zamazane widzenie	-	Nieznana
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko
	Szum uszny	Często	-
<b>Zaburzenia serca</b>	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> (potencjalnie zakończony zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5	-	Nieznana
<b>Zaburzenia</b>	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane	Często	Bardzo rzadko

<b>naczyniowe</b>	z niedociśnieniem), patrz punkt 4.4		
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-
	Duszność	Często	-
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zaburzenia czynności wątroby	-	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Świąd	Często	-
	Wysypka	Często	-
	Wysypka plamkowo- grudekowa	-	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
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Kurcze mięśni	Często	-
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego	-	Nieznana
	Ból stawów	Niezbyt często*	-
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Niewydolność nerek	Niezbyt często	-
	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Astenia	Często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-
	Gorączka	Niezbyt często*	-
	Zmęczenie	-	Rzadko
<b>Badania</b>	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-



<b>diagnostyczne</b>	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
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	Upadki	Niezbyt często*	-

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

Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Najbardziej prawdopodobnym działaniem niepożądanym po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, skurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania, 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 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. Jeżeli to konieczne, należy podać we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów.

Peryndoprylat, będący czynną formą 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.

Tertensif Bi-Kombi jest produktem złożonym, zawierającym peryndopryl z arginina - inhibitor konwertazy angiotensyny i indapamid - chlorosulfamoidowy lek moczopędny. Jego właściwości farmakologiczne wywodzą się z odrębnych właściwości obu składników oraz właściwości wynikających z addytywnego, synergicznego działania w skojarzeniu.

#### Mechanizm działania

##### Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), który 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 soli i wody lub odruchowej tachykardii, podczas długotrwałego leczenia.

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

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

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 obwodowego oporu naczyniowego;
- 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 właściwości 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 Tertensif Bi-Kombi

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

W wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii działanie preparatu 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) 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 tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) 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) 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 dawki 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamidu.

Odnosnie ciśnienia krwi, oszacowane średnie różnice między grupami w randomizowanej populacji wynosiły  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) odpowiednio dla ciśnienia krwi skurczowego oraz  $-2,3 \text{ mmHg}$  (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 lub ciężkim. Obserwuje się zmniejszenie tętniczego 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 osiągnięta jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie powoduje nadciśnienia „z odbicia”.

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 angiotensyny z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

#### Związane 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 obwodowego oporu naczyniowego.

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 krótko-, średnio- i długookresowym 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.

#### Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan 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.

#### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania produktu Tertensif Bi-Kombi u dzieci nie są dostępne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Związane z produktem Tertensif Bi-Kombi

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

#### Związane z peryndoprylem

#### Wchłanianie i biodostępność

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

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

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg. Stopień wiązania peryndoprylatu 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, z peryndoprylu powstaje 5 metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3 – 4 godzin.

#### Eliminacja

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

#### Liniowość/ nielineowość

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.

##### *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 produktu.

#### 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**

Produkt złożony zawierający peryndopryl i indapamid ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. Objawy ze strony nerek nie wydają się być bardziej nasilone u szczurów.

Jednakże produkt złożony powoduje żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek bez działania teratogennego.

Mimo to, te działania niepożądane wykazano przy wielkościach dawek odpowiadających bardzo znacznemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowanymi dawkami terapeutycznymi.

### Związane z peryndoprylem

W badaniach przewlekłej toksyczności po podaniu doustnym (szczury i małpy) organem docelowym są nerki, których uszkodzenie jest przemijające.

Nie obserwowano mutagennego działania w badaniach *in vitro* lub *in vivo*.

Badania toksykologiczne dotyczące reprodukcji (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały objawów embriotoksyczności lub teratogenności. Jednakże wykazano, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jako klasa, wywołują działania niepożądane na późny rozwój płodu, powodują śmierć płodu i wady wrodzone u gryzoni i królików: obserwowano zmiany w nerkach oraz zwiększenie śmiertelności około- i poporodowej. Płodność nie była zaburzona ani u samców, ani u samic szczurów. W długoterminowych badaniach u szczurów i myszy nie obserwowano działania rakotwórczego.

### Związane z indapamidem

Największe dawki podane doustnie różnym gatunkom zwierząt (40 do 8 000 razy większe od dawki terapeutycznej) wykazały nasilenie właściwości moczopędnych indapamidu. Główne objawy zatrucia podczas badań ostrej toksyczności indapamidu, podanego dożylnie lub dootrzewnowo, tzn. zwolnienie oddechu i rozszerzenie naczyń obwodowych, były związane z farmakologicznym działaniem indapamidu.

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

Wyniki testów dotyczące działania mutagennego i rakotwórczego indapamidu były negatywne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Maltodekstryna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka:

Glicerol

Hypromeloza

Makrogol 6000

Magnezu stearynian

Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, szczelnie zamkniętym, w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Pojemnik z PP z membraną z LDPE z otworem dozującym oraz z korkiem z LDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć; w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
ul. Annopol 6B  
03-236 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 15656

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2009 r.

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

07/08/2018