

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety
Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Každá tableta obsahuje 2 mg terc-butylamónium-perindoprilu zodpovedajúce 1,669 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 58,47 mg monohydrátu laktózy.

Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamónium-perindoprilu zodpovedajúce 3,338 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 58,47 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Biele podlhovasto tvarované tablety s vyrazeným „P“ a „I“ z každej strany deliacej ryhy na jednej strane a deliaca ryha na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety

Biele podlhovasto tvarované tablety s vyrazeným „P“ a „I“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety sú indikované na esenciálnu hypertenziu u dospelých.

Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety sú indikované pacientom ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným perindoprilom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Dávkovanie

Zvyčajná dávka je jedna tableta Perindostadu Kombi 2 mg/0,625 mg denne ako jednorazová dávka, ktorá sa užíva najlepšie ráno a pred jedlom. Ak nedôjde k úprave krvného tlaku počas jedného mesiaca liečby, dávka sa môže zdvojnásobiť.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (pozri časť 4.4)

Liečba sa má začať pri zvyčajnej dávke jednou tabletou Perindostadu Kombi 2 mg/0,625 mg denne.

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min), je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min), má byť maximálna dávka Perindostadu Kombi 2 mg/0,625 mg jedna tableta denne.

U pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako alebo rovným 60 ml/min nie je potrebná úprava dávky. Obvyklé sledovanie lekárom bude zahŕňať časté sledovanie hladiny kreatinínu a draslíka.

Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety

Dávkovanie

Jedna tableta Perindostadu Kombi 4 mg/1,25 mg denne ako jednorazová dávka, ktorá sa užíva ráno a pred jedlom.

Ak je to možné, odporúča sa individuálna titrácia dávky zložkami lieku. Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg sa má použiť v prípade, keď krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Perindostadom Kombi 2 mg/0,625 mg (ak je dostupný). Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväziť priama zmena z monoterapie na Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (pozri časť 4.4)

Liečba sa má začať po prehodnotení odpovede tlaku krvi a činnosti obličiek.

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min), je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min), sa odporúča začať liečbu adekvátnou dávkou voľnej kombinácie. U pacientov s klírensom kreatinínu vyšším ako alebo rovným 60 ml/min nie je potrebná úprava dávky. Obvyklé sledovanie lekárom bude zahŕňať časté sledovanie hladiny kreatinínu a draslíka.

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)

Pri ťažkej poruche funkcie pečene je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie perindopril/indapamid u pediatrickej populácie nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Perindostad Kombi sa u detí a dospievajúcich nemá používať.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor.

- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom (pozri časť 4.4).
- Hereditárny/idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Perindostadu Kombi s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Perindostadom Kombi sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Súvisiace s indapamidom

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorékoľvek iné sulfónamidy.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min).
- Hepatálna encefalopatia
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Hypokaliémia

Súvisiace s perindoprilom/indapamidom:

Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Vzhľadom na nedostatok terapeutických skúseností sa Perindostad Kombi nemá používať u:

- Pacientov na dialýze.
- Pacientov s neliečeným dekompenzovaným srdcovým zlyhaním.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Spoločné pre perindopril a indapamid

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Pri kombinácii nízkych dávok Perindostadu Kombi 2 mg/0,625 mg nebolo pozorované významné zníženie nežiaducich reakcií vzťahujúcich sa na liek v porovnaní s najnižšími schválenými dávkami jednotlivých monokomponentných liekov, okrem hypokaliémie (pozri časť 4.8). Ak sa pacient súbežne vystaví účinku dvoch nových liečiv s antihypertenzným účinkom, nie je možné vylúčiť výskyt zvýšenej frekvencie idiosynkratických reakcií. Aby sa toto riziko minimalizovalo, pacient má byť pozorne sledovaný.

Lítium

Kombinácia lítia s kombináciou perindoprilu a indapamidu sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Súvisiace s perindoprilom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Draslík šetriace lieky, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia/anémia

U pacientov, ktorí dostávali ACE inhibítory bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s fyziologickou funkciou obličiek a so žiadnymi inými faktormi spôsobujúcimi komplikácie, sa neutropénia objavuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s maximálnou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom alebo s kombináciou týchto faktorov spôsobujúcich komplikácie, najmä ak už existuje predispozícia k poruche funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa objavili závažné infekcie, ktoré v malom počte prípadov nereagovali na intenzívnu liečbu antibiotikami. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné sledovanie počtu bielych krviniek a pacienti majú byť poučení, aby hlásili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie a renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených inhibítormi ACE (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata funkcie obličiek sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Precitlivenosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane perindoprilu, bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Toto môže nastať kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril okamžite vysadiť a má sa vykonať adekvátne sledovanie, aby sa zabezpečilo úplné odstránenie príznakov pred prepustením pacienta.

V tých prípadoch, kedy sa opuch vzťahoval na tvár a pery, sa tento stav zvyčajne vrátil do pôvodného bez liečby, hoci použitie antihistaminík pomohlo pri zmiernení príznakov.

Angioedém spojený s opuchom hrtanu môže byť fatálny. Ak je postihnutý jazyk, hlasivky a hrtan, ktoré by mohli spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, má sa okamžite podať vhodná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo vykonať opatrenie pre zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest u pacienta.

Pacienti čiernej pleti užívajúci ACE inhibítory v porovnaní s pacientmi bielej pleti hlásili zvýšenú incidenciu angioedému.

U pacientov s anamnézou angioedému, ktorý nesúvisel s liečbou ACE inhibítormi, sa počas užívania ACE inhibítora môže vyskytnúť zvýšené riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. U týchto pacientov sa objavila abdominálna bolesť (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch sa nevyskytol predchádzajúci angioedém tváre a hladiny C-1 esterázy boli fyziologické. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetreniami, ktoré zahrňovali CT vyšetrenie brucha alebo ultrazvuk alebo pri chirurgickom výkone a príznaky vymizli po vysadení ACE inhibítora. Intestinálny angioedém sa má zahrnúť do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich ACE inhibítory, u ktorých sa vyskytuje abdominálna bolesť.

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotrilom), inhibítormi mTOR (*mammalian target of rapamycin*, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus,

temsirolimus) a gliptínmi (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú inhibítora ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Ojedinelé hlásenia sa týkali pacientov s predĺženými, život ohrozujúcimi anafylaktoidnými reakciami počas liečby ACE inhibítormi v čase desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlovcov (včely, osy). U alergických pacientov na desenzibilizačnej liečbe sa majú ACE inhibítory používať s opatrnosťou a má sa vyhnúť ich podávaniu pacientom liečeným imunoterapiou jedom. Avšak u pacientov, ktorí vyžadujú liečbu ACE inhibítormi aj desenzibilizáciu, sa dá týmto reakciám predísť prechodným prerušením liečby ACE inhibítormi najmenej 24 hodín pred liečbou.

Anafylaktoidné reakcie počas LDL-afézy

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) so sulfátom dextránu sa zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo pozastavením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

Hemodializovaní pacienti

U pacientov s dialýzou vysokopriepustnými membránami (napr. AN 69®) a súbežne liečenými ACE inhibítormi boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo iný typ liečiva s antihypertenzným účinkom.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú reagovať na antihypertenznú liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa počas tehotenstva nemá začínať. Pokiaľ sa nepovažuje liečba ACE inhibítormi za nevyhnutnú, u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má overený bezpečnostný profil pre užívanie v tehotenstve. Ak sa tehotenstvo diagnostikuje, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite prerušiť a, ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Súvisiace s indapamidom

Hepatálna encefalopatia

V prípade poruchy funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobovať hepatálnu encefalopatiu, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov. Ak sa toto objaví, má sa podávanie diuretika okamžite zastaviť.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách a tiazidom príbuzných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby objaví fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu zastaviť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť časti vystavené slnečnému alebo umelému UVA žiareniu.

Opatrenia pri užívaní

Spoločné pre perindopril a indapamid:

Porucha funkcie obličiek

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

U niektorých pacientov s hypertenziou bez predchádzajúceho výskytu zjavnej poruchy obličiek a s krvnými testami obličiek poukazujúcimi na funkčnú renálnu insuficienciu sa má liečba prerušiť a prípadne opäť začať buď nízkou dávkou, alebo len jednou zložkou.

U týchto pacientov sa potom zvyčajné sledovanie lekárom bude skladať z častého sledovania hladiny draslíka a kreatinínu, po dvoch týždňoch liečby, a potom každé dva mesiace počas obdobia stabilnej liečby. Zlyhanie obličiek sa hlásilo najmä u pacientov s ťažkým zlyhaním srdca alebo so základným ochorením obličiek so zlyhaním obličiek vrátane zúženia renálnej artérie.

V prípade obojstranného zúženia renálnej artérie alebo pri solitárnej obličke sa zvyčajne tento liek neodporúča.

Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov

V prípade predchádzajúcej deplécie sodíka je riziko náhlej hypotenzie (najmä u osôb so zúžením renálnej artérie). Preto je potrebné zabezpečiť pravidelné sledovanie klinických príznakov deplécie vody a sodíka, ktoré môžu vzniknúť na podklade pridruženej epizódy hnačky alebo vracania.

U takýchto pacientov sa má zabezpečiť pravidelné sledovanie elektrolytov v plazme.

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie izotonického roztoku.

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. Po opätovnej stabilizácii primeraného objemu krvi a krvného tlaku sa môže liečba znova začať buď zníženou dávkou alebo len jednou zložkou.

Hladiny draslíka

Kombinácia perindoprilu a indapamidu najmä u pacientov s diabetom alebo u pacientov so zlyhaním obličiek nezabráni vzniku hypokaliémie. Tak ako pri použití akýchkoľvek antihypertenzív v kombinácii s diuretikom sa má zabezpečiť pravidelné sledovanie hladín draslíka v plazme.

Súvisiace s perindoprilom

Kašeľ

V súvislosti s užívaním inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa hlásil suchý kašeľ. Je príznačný svojim pretrvávaním a ústupom po prerušení liečby. V prípade výskytu tohto príznaku sa má uvážiť iatrogénna etiológia. Pokiaľ je predpis inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu stále potrebný, má sa zväziť pokračovanie liečby.

Pediatrická populácia Účinnosť a znášanlivosť perindoprilu samotného alebo v kombinácii u detí a mladistvých sa nestanovila.

Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípadoch zlyhávania srdca, deplécie vody a elektrolytov atď.)

Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón sa pozorovala najmä počas výraznej deplécie vody a elektrolytov (prísna diéta bez obsahu soli alebo dlhodobá liečba diuretikami) u pacientov, u ktorých bol na začiatku tlak krvi nízky, v prípadoch stenózy renálnej artérie, kongestívneho zlyhávania srdca alebo cirhózy s edémom a ascitom.

Zablokovanie tohto systému inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu najmä v čase prvého užitia a počas prvých dvoch týždňov liečby môže preto spôsobiť náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie hladín kreatinínu v plazme, čo ukazuje na insuficienciu funkcie obličiek. Niekedy môže byť jej vznik náhly, aj keď zriedkavý a s variabilným časom vzniku.

V týchto prípadoch sa má liečba začať nižšou dávkou a dávka sa má postupne zvyšovať.

Starší ľudia

Pred začatím liečby sa má vyšetriť funkcia obličiek a hladiny draslíka. S cieľom predísť náhlemu vzniku hypotenzie najmä v prípadoch deplécie vody a elektrolytov sa potom začiatočná dávka prispôbuje odpovedi tlaku krvi.

Ateroskleróza Riziko vzniku hypotenzie je u všetkých pacientov, avšak osobitná starostlivosť sa má poskytnúť pacientom s ischemickou chorobou srdca alebo insuficienciou krvného obehu v mozgu liečbou, ktorá sa začne nízkou dávkou.

Renovaskulárna hypertenzia

Liečbou renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Napriek tomu u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, ktorí čakajú na korekčnú operáciu alebo ak takáto operácia nie je možná, môžu byť inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu prospešné.

Ak sa predpíše Perindostad Kombi pacientom s diagnostikovaným zúžením renálnej artérie alebo pacientom s podozrením na zúženie renálnej artérie, liečba sa má začať nízkou dávkou v nemocnici a má sa monitorovať funkcia obličiek a hladiny draslíka, pretože u niektorých pacientov vznikla insuficiencia funkcie obličiek, ktorá ustúpila po ukončení liečby.

Srdcové zlyhávanie/závažná srdcová nedostatočnosť

U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (stupeň IV) sa má liečba začať pri nízkej začiatkovej dávke pod prísny lekársky dohľadom. U pacientov s hypertenziou s koronárnou insuficienciou sa liečba betablokátormi nemá prerušiť: ACE inhibítor sa má pridať k betablokátoru.

Pacienti s diabetom mellitus

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekársym dohľadom so zníženou začiatkovou dávkou.

U pacientov s diabetom mellitus po predchádzajúcej liečbe perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom, sa majú hladiny glykémie pozorne sledovať (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných inhibítoroch angiotenzín konvertujúceho enzýmu, aj perindopril je zjavne menej účinný v znižovaní tlaku krvi u ľudí čiernej pleti, ako u belochov, pravdepodobne v dôsledku vyššej prevalencie stavov z nízkou hladinou renínu u populácie čiernej pleti s hypertenziou.

Chirurgický zákrok/anestézia

Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobiť hypotenziu, najmä ak podané anestetikum má hypotenzný účinok.

Odporúča sa preto liečbu inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu s dlhodobým účinkom prerušiť jeden deň pred operáciou, ak je to možné.

Stenóza aorty alebo mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

ACE inhibítory sa u pacientov s obštrukciou výtoku ľavej komory majú používať s opatrnosťou.

Zlyhanie pečene

Zriedkavo sa užívanie ACE inhibítorov spájalo so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltackou a progreduje do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu sa nevysvetlil. Ak u pacientov liečených ACE inhibítormi vznikne žltacka alebo výrazné zvýšenie pečenej enzýmov, liečba ACE inhibítorom sa má prerušiť a má sa zabezpečiť primerané lekárske sledovanie (pozri časť 4.8).

Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, bolo pozorované zvýšenie draslíka v sére. Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, zhoršenou funkciou obličiek, vekom (viac ako 70 rokov), diabetom mellitus, opakujúcimi sa stavmi, najmä s dehydratáciou, akútnou dekompenzáciou srdca, metabolickou acidózou a u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid) alebo u tých pacientov, ktorí užívajú iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladiny draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol, známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol, iné inhibítory ACE, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus a predovšetkým

antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu). Užívanie doplnkov s obsahom draslíka, draslík šetriacich diuretik alebo náhrad soli s obsahom draslíka, môže najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k výraznému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné užívanie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa používať s opatrnosťou a s častým monitorovaním sérového draslíka a renálnej funkcie (pozri časť 4.5).

Súvisiace s indapamidom

Vodná a elektrolytová rovnováha

Hladiny sodíka

Tieto sa majú stanoviť pred začiatkom liečby, potom kontrolovať v pravidelných intervaloch. Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, a preto je nevyhnutná pravidelná kontrola. Stanovenie sa má častejšie vykonávať u starších pacientov a u pacientov s cirhózou pečene (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môže spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Spolu so stratou chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

Hladiny draslíka

Najväčším rizikom tiazidových diuretik a tiazidom podobných diuretik je deplécia draslíka s hypokaliémiou. Hypokaliémia môže spôsobiť poruchy svalstva. Hlásili sa prípady rhabdomyolýzy, najmä v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. U niektorých vysoko rizikových populácií, ako sú staršie a/alebo podvyživené osoby nezávisle od toho, či užívajú viaceré lieky súčasne, pacienti s cirhózou pečene s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych tepien a pacienti so zlyhaním srdca, sa má predísť riziku poklesu hladín draslíka (<3,4 mmol/l).

V týchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiálnu toxicitu srdcových glykozidov a riziko vzniku porúch rytmu.

Rizikové sú tiež osoby s dlhým QT intervalom, nezávisle do toho, či je vrodeného alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, rovnako aj bradykardia, sú faktormi, ktoré podporujú vznik ťažkých porúch rytmu, najmä *torsades de pointes*, ktoré môžu spôsobiť smrť.

Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie vyšetrowanie hladín draslíka. Prvé meranie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby.

Detekcia hypokaliémie si vyžaduje jej korekciu. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčička v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčičik upravený.

Hladiny vápnika

Tiazidové diuretiká a tiazidom podobné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika do moču a môžu spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Výraznejšie zvýšené hladiny vápnika sa môžu spájať s dosiaľ nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takýchto prípadoch sa má liečba prerušiť pred vyšetrením funkcie prístitných teliesok.

Horčičik v plazme

Je preukázané, že tiazidy a podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčička močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Glukóza v krvi

U pacientov diabetikov je dôležité sledovanie glukózy v krvi, najmä ak sú nízke hladiny draslíka.

Kyselina močová

U pacientov so zvýšenou hladinou kyseliny močovej v krvi sa môže zvýšiť sklon ku záchvatom dny.

Funkcia obličiek a diuretiká

Tiazidové diuretiká a tiazidom podobné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej, alebo pri nepatrne porušenej funkcii obličiek (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t.j. 220 µmol/l u dospelých).

U starších ľudí sa má hodnota hladín kreatinínu v plazme hodnotiť vzhľadom na vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta, v súlade s Cockroftovým vzorcom:

$$cl_{cr} = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 0,814 \times \text{hladina kreatinínu v plazme}$$

s: vek vyjadrený v rokoch
telesná hmotnosť v kilogramoch
hladina kreatinínu v plazme v mikromol/l

Tento vzorec je vhodný pre starších mužov a pre ženy sa má prispôsobiť vynásobením výsledku číslom 0,85.

Hypovolémia, ktorá vznikne v dôsledku straty vody a sodíka spôsobenej diuretikami na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. To môže viesť k zvýšeniu močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná nedostatočnosť obličiek nie je nežiaducim účinkom u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ale môže zhoršiť už predtým existujúcu poruchu funkcie obličiek.

Športovci

Športovci si majú pamätať, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Lieky obsahujúce sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť užívanie lieku. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory rozvoja akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť anamnéza alergie na sulfónamid alebo penicilín.

Pomocné látky

Perindostad Kombi obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Spoločné pre perindopril a indapamid

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Lítium: počas súbežnej liečby lítium s ACE inhibítormi sa hlásilo reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Použitie kombinácie perindoprilu a indapamidu s lítium sa neodporúča, ale ak sa kombinácia preukáže ako nevyhnutná, má sa vykonávať pozorné sledovanie hladín lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje zvláštnu pozornosť

- **Baklofén:** Zvýšenie antihypertenzného účinku. Potrebné je sledovať tlak krvi a upraviť dávku antihypertenzíva.
- **Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň):** Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (napr. kyselina

acetylsalicylová v protizápalovom dávkovacom režime, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID), môže dôjsť k zníženiu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie ACE inhibítorov a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia činnosti obličiek, vrátane možného zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, najmä u pacientov s už existujúcou slabou činnosťou obličiek. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou najmä u starších pacientov. Na začiatku súbežnej liečby majú byť pacienti dostatočne hydratovaní a následne sa má zvážiť sledovanie činnosti obličiek v pravidelných intervaloch.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje určitú pozornosť

Imipramínu podobné antidepresíva (tricyklické), neuroleptiká:

- Zvýšené riziko antihypertenzného účinku a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (prídavný účinok).

Súvisiace s perindoprilom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia 8 obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Pokiaľ je liečba sakubitriolom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotriolom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky navodzujúce hyperkaliémiu

U niektorých pacientov, ktorí sa liečia perindoprilom, sa môže objaviť hyperkaliémia, aj keď draslík v sére zvyčajne zostane v normálnej hodnote. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvyšovať výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spirironolaktón, triamterén alebo amilorid). ACE inhibítory, blokátory receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako je cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxid), o trimetoprimu je známe, že pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, ako amilorid. Kombinácie týchto liekov zvyšujú riziko vzniku hyperkaliémie. Preto sa kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa používať s opatrnosťou a častým monitorovaním draslíka v sére.

Súbežné používanie - kontraindikované (pozri časť 4.3)

- **Aliskirén:** U diabetických alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek je riziko hyperkaliémie, zhoršenia renálnych funkcií a kardiovaskulárnej morbidita a mortality vyššie).
- **Extrakorporálne liečby:** Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia s určitými membránami s vysokým prietokom (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou s dextrán sulfátom, kvôli zvýšenému riziku závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je takáto liečba nevyhnutná, malo by sa zvážiť použitie iného typu dialýznej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Súbežné používanie sa neodporúča

- **Aliskirén:** U pacientov iných ako diabetických alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek je riziko hyperkaliémie, zhoršenia renálnych funkcií a kardiovaskulárnej morbidity a mortality vyššie (pozri časť 4.4).
- **Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptoru angiotenzínu:** V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerotickou chorobou, srdcovým zlyháváním alebo s diabetom s poškodením cieľových orgánov, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu spojená s častejším výskytom hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhávania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva systému renín-angiotenzín-aldosterón samostatne. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a blokátora receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s podrobným monitorovaním renálnej funkcie, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).
- **Estramustín:** Riziko zvýšených nežiaducich udalostí, ako je angioneurotický edém (angioedém).
- **Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid...), draslík (solí):** Hyperkaliémia (potenciálne letálna) najmä v spojení s poškodením funkcie obličiek (aditívne hyperkalemické účinky). Užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je napriek tomu indikované súbežné užívanie, majú sa užívať s opatnosťou a pri častom sledovaní hladiny draslíka v sére. Použitie spironolaktónu pri srdcovom zlyhávaní, pozri časť „Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje zvláštnu pozornosť“.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje zvláštnu pozornosť

- **Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemiká):** Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- **Diuretiká nešetriace draslík:** U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu. *Pri arteriálnej hypertenzii*, kedy predchádzajúca liečba diuretikom môže spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE s nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou. *Pri kongestívnom srdcovom zlyhaní liečenom diuretikom* sa má začať liečba inhibítorom ACE s veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík. Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.
- **Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spirónolaktón):**
Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE:
Pri liečbe srdcového zlyhania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predtým liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.
Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.
Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatininémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku a potom raz za mesiac.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje určitú opatnosť

- **Antihypertenzíva a vazodilatancia:** Súbežné použitie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzné účinky perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.

- **Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid:** Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).
- **Anestetiká:** ACE inhibítory môžu zvýšiť hypotenzný účinok niektorých anestetík (pozri časť 4.4).
- **Sympatomimetiká:** Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzné účinky ACE inhibítorov.
- **Zlato:** Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (nátriumaurotiomalát) a súbežne ACE inhibítormi vrátane perindoprilu.

Súvisiace s indapamidom

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje špeciálnu opatrnosť

- **Lieky vyvolávajúce torsades de pointes:** Pre riziko hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatrnosťou pri liekoch, ktoré vyvolávajú *torsades de pointes*, ako sú napríklad, ale nie len:
 - antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid);
 - antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol);
 - niektoré antipsychotiká
 - fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levopromazín, tioridazín, trifluoperazín),
 - benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrfenóny (droperidol, haloperidol),
 - iné neuroleptiká (pimozid);
 - iné látky (napr. bepridil, cisaprid, difemanilium, intravenózne erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, intravenózne vinkamín, metadón, astemizol, terfenadín).Predchádzať nízkym hladinám draslíka a podľa potreby ich korigovať: monitorovať QT interval.
- **Lieky znižujúce hladiny draslíka:** Amfotericín B (intravenózne podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva: Zvyšujú riziko nízkych hladín draslíka (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a podľa potreby ich úprava; zvláštnu pozornosť si vyžadujú prípady liečby digitalisom. Majú sa používať laxatíva, ktoré nemajú stimulačný účinok.
- **Lieky obsahujúce srdcové glykozidy:** Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom srdcových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.
- **Alopurinol:** Súbežné liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje určitú opatrnosť:

- **Draslík šetriace diuretiká (napr. amilorid, spironolaktón, triamterén):** Aj keď sú niektoré kombinácie pre niektorých pacientov prospešné, napriek tomu sa môžu objaviť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov so zlyhaním obličiek alebo diabetom). Je potrebné sledovať draslík v sére a EKG a ak je to potrebné, prehodnotiť liečbu.
- **Metformín:** Metformín môže vyvolať poruchu funkcie obličiek, ktorá môže viesť k laktátovej acidóze. Spojenie s diuretikami a najmä kľúčovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, keď plazmatické hladiny kreatinínu prevyšujú 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.
- **Jódové kontrastné látky:** V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami existuje zvýšené riziko akútnej renálnej insuficiencie, hlavne keď sa používajú vysoké dávky jódových kontrastných látok. Pred podaním jódovej látky je potrebná rehydratácia.
- **Vápnik (solí):** Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženej eliminácie vápnika močom.
- **Cyklosporín, takrolimus:** Riziko zvýšených hladín kreatinínu bez zmeny cirkulujúcich hladín cyklosporínu, a to aj v prípadoch, keď nie je prítomná deplécia solí a vody.

- **Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie):** Zníženie antihypertenzného účinku (zadržiavanie solí a vody spôsobené kortikosteroidom).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pri posúdení účinkov jednotlivých zložiek v tomto kombinovanom lieku na graviditu a dojčenie sa Perindostad Kombi neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Perindostad Kombi je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Perindostad Kombi je kontraindikovaný počas dojčenia. Má sa preto rozhodnúť, či sa má prerušiť dojčenie alebo prerušiť užívanie Perindostadu Kombi po zvážení dôležitosti tejto liečby pre matku.

Gravidita

Súvisiace s perindoprilom

Počas prvého trimestra gravidity sa užívanie ACE inhibítorov neodporúča (pozri časť 4.4). Počas druhého a tretieho trimestra gravidity je užívanie ACE inhibítorov kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje s ohľadom na údaje o riziku teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; avšak malé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Pokiaľ sa nepovažuje pokračovanie liečby ACE inhibítorom za nevyhnutné, pacientkam, ktoré plánujú otehotnieť sa má liečba vymeniť za alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre užívanie v gravidite. Ak sa diagnostikuje gravidita, liečba ACE inhibítorom sa má okamžite ukončiť a, ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje fetotoxicitu u ľudí (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Ak sa expozícia ACE inhibítorom uskutočnila od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové sledovanie funkcie obličiek a lebky. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa majú pozorne sledovať na možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba obmedzené údaje o použití indapamidu u gravidných žien (menej ako 300 výsledkov gravidít). Dlhodobé vystavenie sa tiazidovým diuretikám počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť objem plazmy u matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a rozvoj retardácie.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu indapamidu počas gravidity.

Dojčenie

Perindostad Kombi sa neodporúča počas laktácie.

Súvisiace s perindoprilom

Keďže nie je dostupná žiadna informácia o užívaní perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa počas dojčenia neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšie stanovenými profilmi bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri starostlivosti o novorodenca alebo predčasne narodené dieťa.

Súvisiace s indapamidom

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do materského mlieka u ľudí. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť.

Indapamid je veľmi podobný tiazidovým diuretikám, ktoré sa počas dojčenia spájali so znížením alebo dokonca potlačením laktácie.

Indapamid je kontraindikovaný počas dojčenia.

Fertilita

Časté pre perindopril a indapamid

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Nepredpokladá sa účinok na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzťahujúce sa na Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Dve liečivá samostatne alebo v kombinácii v Perindostade Kombi 2 mg/0,625 nemajú žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s inou antihypertenznou liečbou.

Vzťahujúce sa na Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety

Dve liečivá samostatne alebo v kombinácii v Perindostade Kombi 4 mg/1,25 mg neovplyvňujú pozornosť, avšak môžu sa vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s inou antihypertenznou liečbou.

Výsledkom môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Užívanie perindoprilu inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a vedie ku zníženiu strát draslíka spôsobených indapamidom. U dvoch percent pacientov s liečbou perindoprilom/indapamidom 2 mg/0,625 mg sa objavila hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety

Užívanie perindoprilu inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a vedie ku zníženiu strát draslíka spôsobených indapamidom. U štyroch percent pacientov s liečbou perindoprilom/indapamidom 4 mg/1,25 mg sa objavila hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

Najčastejšie hlásenými pozorovanými nežiaducimi reakciami sú:

- s perindoprilom: závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, porucha zraku, vertigo, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, svrbenie, vyrážka, svalové kŕče a asténia.
- s indapamidom: hypokaliémia, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u jedincov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení na trh sa pozorovali nasledovné nežiaduce účinky a rozdelili sa podľa týchto frekvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Triedy orgánov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
Infekcie a nákazy	Rinitída	Veľmi zriedkavé	-
	Eozinofília	Menej časté*	-

Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Aplastická anémia	-	Veľmi zriedkavé
	Pancytopenia	Veľmi zriedkavé	-
	Leukopénia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Hemolytická anémia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopenia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (hlavne dermatologické reakcie u pacientov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie)	-	Časté
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	Zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	Menej časté*	-
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	Menej časté*	-
	Hyponatriémia (pozri časť 4.4)	Menej časté*	Menej časté
	Hyperkalciémia	-	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia (pozri časť 4.4)	-	Časté
	Hypochlorémia	-	Zriedkavé
	Hypomagneziémia	-	Zriedkavé
Poruchy psychiky	Zmenená nálada	Menej časté	-
	Poruchy spánku	Menej časté	-
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé	-
	Depresia	Menej časté	-
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté	-
	Bolesť hlavy	Časté	Zriedkavé
	Parestézia	Časté	Zriedkavé
	Dysgeúzia	Časté	-
	Somnolencia	Menej časté*	-
	Synkopa	Menej časté*	Neznáme
	Cievna mozgová príhoda pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časť 4.3 a 4.4)	-	Neznáme
Poruchy oka	Porucha zraku	Časté	Neznáme
	Myopia (pozri časť 4.4)	-	Neznáme
	Rozmazané videnie	-	Neznáme
	Choroidálna efúzia (pozri časť 4.4)	-	Neznáme
	Glaukóm s uzavretým uhlom (pozri časť 4.4)	-	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté	Zriedkavé
	Tinnitus	Časté	-
	Palpitácie	Menej časté*	-
	Tachykardia	Menej časté*	-
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie, atrialnej fibrilácie)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu pravdepodobne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne smrteľné) (pozri časť 4.4 a 4.5)	-	Neznáme
Poruchy ciev	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	Časté	Veľmi zriedkavé
	Vaskulitída	Menej časté*	-
	Začervenanie	Zriedkavé	-
	Raynaudov fenomén	Neznáme	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ (pozri časť 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospazmus	Menej časté	-
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté	-
	Zápcha	Časté	Zriedkavé
	Hnačka	Časté	-
	Dyspepsia	Časté	-
	Nauzea	Časté	Zriedkavé
	Vracanie	Časté	Menej časté
	Suchosť v ústach	Menej časté	Zriedkavé
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy žlčníka a žlčových ciest	Hepatitída (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	Abnormálna funkcia pečene	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté	-
	Vyrážka	Časté	-
	Makulopapulárna vyrážka	-	Časté
	Žihľavka (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Angioedém (see section 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Purpura	-	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté	-
	Fotosenzitívna reakcia	Menej časté*	Neznáme
	Pemfigoid	Menej časté*	-
	Zhoršenie psoriázy	Zriedkavé*	-
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	-
	Toxická epidermálna nekrolýza	-	Veľmi zriedkavé
Stevensov- Johnsonov syndróm	-	Veľmi zriedkavé	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté	-
	Možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus	-	Neznáme
	Artralgia	Menej časté*	-
	Myalgia	Menej časté*	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Renálna insuficiencia	Menej časté	-
	Anúria/Oligúria	Zriedkavé	-
	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektilná dysfunkcia	Menej časté	Menej časté
	Asténia	Časté	-

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na hrudníku	Menej časté*	-
	Malátnosť	Menej časté*	-
	Periférny edém	Menej časté*	-
	Horúčka	Menej časté*	-
	Únava	-	Zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina močoviny v krvi	Menej časté*	-
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Menej časté*	-
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Zriedkavé	-
	Zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	Zriedkavé	Neznáme
	Zníženie hemoglobínu a hematokrytu (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Neznáme
	Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	-	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*	-

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní nežiaducich udalostí zistených zo spontánnych hlásení.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najpravdepodobnejšou nežiaducou reakciou v prípade predávkovania je hypotenzia, niekedy spojená s nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratmi, ospalosťou, duševnou zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa objaviť poruchy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

Liečba

Prvé opatrenia, ktoré sa majú prijať, spočívajú v rýchлом odstránení lieku (liekov) pomocou výplachu žalúdka a/alebo v podaní aktívneho uhlia, následne v úprave tekutinovej a elektrolytovej rovnováhy v špecializovanom centre, až pokiaľ sa nevrátia k normálnym hodnotám.

Ak dôjde k výraznej hypotenzii, môže sa liečiť uložením pacienta do polohy na chrbte so zníženou polohou hlavy. Ak je to potrebné môže sa podať intravenózna infúzia izotonického fyziologického roztoku, alebo sa môže použiť akýkoľvek iný spôsob zväčšenia cirkulujúceho objemu. Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa môže odstrániť dialýzou (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina. perindopril a diuretiká
ATC kód: C09BA04

Perindostad Kombi je kombinácia terc-butylamónium-perindoprilu a indapamidu, inhibítora, angiotenzín konvertujúceho enzýmu, a indapamidu, chlórovaného sulfónamidového diuretika. Jeho farmakologické vlastnosti sú odvodené od každej jeho zložky užíwanej samostatne, ako aj od prídavného synergického účinku pri kombinácii týchto dvoch liečiv.

Mechanizmus účinku

Súvisiace s perindoprilom/indapamidom

Perindostad Kombi má aditívne synergické antihypertenzné účinky oboch zložiek.

Súvisiace s perindoprilom

Perindopril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítor), ktorý mení angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú látku; navyše enzým stimuluje sekréciu aldosterónu v kôre nadobličiek a stimuluje degradáciu bradykinínu, vazodilatačnej látky, na neaktívne heptapeptidy.

To vedie:

- k zníženiu sekrécie aldosterónu,
- k zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, pretože aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu,
- k zníženiu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko vo svaloch a obličkách, bez pridruženého zadržiavania soli a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhodobej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu je prítomný aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi koncentraciami renínu.

Perindopril účinkuje cestou svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nie sú aktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami metabolizmu prostaglandínov: zníženie preloadu
- znížením celkového periférneho odporu: zníženie afterloadu.

Štúdie, ktoré sa vykonali u pacientov s insuficienciou srdca ukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkového periférneho cievneho odporu,
- zvýšenie srdcového výdaja a úpravu srdcového indexu
- zvýšenie lokálneho prietoku svalmi.

Výsledky záťažových testov sa taktiež upravili.

Súvisiace s indapamidom

Indapamid je derivát sulfónamidov s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný skupine tiazidových diuretik. Indapamid inhibuje spätnú resorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje výdaj moču a vylučovanie sodíka a chloridov a v menšom rozsahu vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem moču a má antihypertenzný účinok.

Farmakodynamické účinky

Súvisiace s perindoprilom/indapamidom

U hypertenzných pacientov nezávisle od veku má Perindostad Kombi od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v polohe ležmo alebo v stojí. Tento antihypertenzný účinok trvá 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako jeden mesiac bez tachyfyaxie; ukončenie liečby nemá účinok spätného návratu. Počas klinických štúdií súbežné užívanie perindoprilu a indapamidu malo antihypertenzné účinky synergického charakteru s ohľadom na každý z liekov, ak sa podávali samostatne.

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety

Účinok kombinácie nízkych dávok perindoprilu/indapamidu 2,5 mg/0,625 mg na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa neštudoval.

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej štúdií PICXEL bol echograficky vyhodnocovaný účinok kombinácie perindopril/indapamid na hypertrofiu ľavej komory LVH oproti enalaprilu v monoterapii.

V štúdií PICXEL boli náhodne vyberaní pacienti s hypertenziou s LVH (definované ako index masy ľavej komory (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mužov a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žien) na liečbu kombináciou perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg alebo 10 mg enalaprilu raz denne počas jedného roka liečby. Dávky boli upravené na základe kontrolovania hodnôt krvného tlaku až do 8 mg perindoprilu a 2,5 mg indapamidu alebo 40 mg enalaprilu raz denne. Iba 34 % pacientov zostalo pri liečbe s 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu (verzus 20 % pacientov s 10 mg enalaprilu).

Na konci liečby sa LVMI výraznejšie znížil v skupine perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v porovnaní so skupinou s enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$) v celej randomizovanej populácii pacientov. Rozdiel v LVMI medzi skupinami bol $-8,3$ (95 % CI ($-11,5, -5,0$), $p < 0,0001$).

Lepší účinok na LVMI sa dosiahol pri vysokých dávkach perindoprilu/indapamidu ako sú tie, ktoré sú schválené pre perindopril/indapamid 2 mg/0,625 mg tablety a perindopril/indapamid 4 mg/1,25 mg tablety.

Čo sa týka krvného tlaku, odhadované hlavné rozdiely medzi skupinami v randomizovanej populácii boli $-5,8 \text{ mmHg}$ (95 % CI ($-7,9 - 3,7$), $p < 0,0001$) pre systolický krvný tlak a $-2,3 \text{ mmHg}$ (95 % CI ($-3,6 - 0,9$), $p < 0,0004$) pre diastolický krvný tlak v prospech skupiny perindopril/indapamid.

Súvisiace s perindoprilom

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie (miernej, stredne ťažkej alebo ťažkej).

Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku sa pozorovalo v ľahu a v stoji.

Maximálny antihypertenzný účinok po jednorazovej dávke je medzi 4. až 6. hodinou a udržiava sa počas 24 hodín.

Vyskytuje sa vysoký stupeň reziduálneho blokovania angiotenzín konvertujúceho enzýmu počas 24 hodín, približne 80 %.

U pacientov, ktorí reagovali sa fyziologický tlak krvi dosiahol po jednom mesiaci a bol udržiavaný bez tachyfyliaxie.

Ukončenie liečby nespôsobuje rebound efekt na hypertenziu.

Perindopril má vazodilatačné účinky a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych kmeňov, zlepšuje histomorfometrické zmeny rezistencie artérií a spôsobuje zmenšenie hypertrofiu ľavej komory.

Pridanie tiazidového diuretika k liečbe, ak je to potrebné, vedie k prídavnej synergii.

Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko hypokaliémie spojené s diuretikom samotným.

Súvisiace s indapamidom

Indapamid ako monoterapia má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín, tento účinok sa uplatňuje v dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne. Jeho antihypertenzný účinok je úmerný úprave poddajnosti artérií a zníženiu celkovej a arteriolárnej periférnej cievej rezistencie.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa prekročí dávka tiazidového diuretika a tiazidu podobných diuretik, antihypertenzný účinok dosiahne plató, pričom nežiaduce účinky naďalej stúpajú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska indapamid u pacientov s hypertenziou:

- nemá žiaden účinok na metabolizmus lipidov: triglyceridy, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol.
- nemá žiaden účinok na metabolizmus cukrov, ani u hypertenzných pacientov s diabetom mellitus.

Súvisiace s perindoprilom

Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrická populácia

U detí nie sú k dispozícii žiadne údaje s perindoprilom/indapamidom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s perindoprilom/indapamidom

Podávanie perindoprilu a indapamidu v kombinácii nespôsobuje zmenu v ich farmakokinetických vlastnostiach v porovnaní s ich separátnym podávaním.

Súvisiace s perindoprilom

Po perorálnom užití je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne do 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je rovný 1 hodine.

Keďže príjem potravy znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj jeho biodostupnosť, perindoprilbumínu sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, predovšetkým na angiotenzín konvertujúci enzým, ale závisí od koncentrácie.

Biotransformácia

Perindopril je prekursor. Dvadsaťsedem percent užitej dávky perindoprilu sa dostáva do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu vzniká z perindoprilu päť metabolitov, všetky neaktívne. Maximálna koncentrácia perindoprilátu v plazme sa dosiahne za 3 až 4 hodiny.

Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a terminálny polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, ustálený stav sa dosiahne počas 4 dní.

Linearita/nelinearita

Medzi dávkou perindoprilu a jeho plazmatickou expozíciou bol dokázaný lineárny vzťah.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Eliminácia perindoprilátu sa u starších ľudí a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca a obličiek znižuje.

Porucha funkcie obličiek

Pri zlyhávaní obličiek je potrebná úprava dávky v závislosti od stupňa poškodenia (klírens kreatinínu).

V prípade dialýzy

Dialyzačný klírens perindoprilátu je rovný 70 ml/min.

Cirhóza

Kinetika perindoprilu je u pacientov s cirhózou pečene modifikovaná: pečenevý klírens pôvodnej molekuly je znížený na polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súvisiace s indapamidom

Absorpcia

Indapamid sa rýchlo a úplne absorbuje z tráviaceho traktu.

Maximálna hladina v plazme ľudí sa dosiahne približne hodinu po perorálnom užití lieku.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny plazmy je 79%.

Biotransformácia a eliminácia

Polčas eliminácie je medzi 14 a 24 hodinami (priemer 18 hodín). Opakované podanie nespôsobuje akumuláciu. Vylučuje sa vo forme neaktívnych metabolitov najmä do moču (70% dávky) a stolicou (22%).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické parametre sa u pacientov so zlyhávaním obličiek nemenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindostad Kombi má nepatrne zvýšenú toxicitu v porovnaní s toxicitou jeho zložiek. U potkanov sa obličkové prejavy nezdali silnejšie. Kombinácia však spôsobila gastrointestinálnu toxicitu u psa a toxické účinky na matku u potkana sa zdajú zvýšené (v porovnaní s perindoprilom).

Napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky objavujú pri hladinách dávok, ktoré korešpondujú s veľmi vysokými hranicami bezpečnosti v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami. Predklinické štúdie uskutočnené s perindoprilom a indapamidom samostatne nepreukázali genotoxicitu alebo karcinogenitu. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu ani teratogenitu a fertilita nebola ovplyvnená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný oxid kremičitý, bezvodý
celulóza, mikrokryštalická
laktóza, monohydrát
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
2 mesiace po prvom otvorení zataveného vrečka obsahujúceho pretlačovacie pásy s tabletami

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pre 2 mg a 4 mg: PVC/PVdC-hliníkové blistre: Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Pokiaľ liek ešte nebol otvorený, nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

Po otvorení zataveného vrečka sa pretlačovacie pásy majú uchovávať v škatuľke pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Pre 4 mg: Hliníkovo-hliníkové blistre: Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pre 2 mg a 4 mg: PVC/PVdC-hliníkové blistre: Tablety sú balené v PVC/PVdC-hliníkových blistroch v ochranných hliníkových vrečkách vrátane vysúšadla chrániaceho tablety pred vlhkosťou. Vysúšadlo sa nesmie prehltnúť.

Pre 4 mg: Hliníkovo-hliníkové blistre:

Tablety sú balené v hliníkovo-hliníkových blistroch a balené v papierovej škatuľke.

Veľkosti balenia

30, 90 a 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Perindostad Kombi 2 mg/0,625 mg tablety: 58/0366/11-S

Perindostad Kombi 4 mg/1,25 mg tablety: 58/0367/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026