

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PERINDASAN 4 mg/1,25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 4,00 mg perindopriliumbromidu, čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu a 1,25 mg indapamidu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 84,7 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela podlhovastá bikonvexná tableta s vyrazeným „PI“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie; PERINDASAN 4 mg/1,25 mg sa používa u pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným perindoprilom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna tableta PERINDASANU 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. PERINDASAN 4 mg/1,25 mg sa má použiť v prípade, keď krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný PERINDASANOM 2 mg/0,625 mg (kde je dostupný). Ak je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priama zmena z monoterapie na kombináciu perindopril/indapamid.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (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 perindoprilu/indapamidu u pediatrickej populácie neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. PERINDASAN 4 mg/1,25 mg sa u detí a dospievajúcich nemá používať.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Vzťahujúce sa na perindopril:

- Precitlivenosť na perindopril alebo ktorýkoľvek iný ACE inhibítor
- Angioedém (Quinckeho edém) spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom v anamnéze (pozri časť 4.4)
- Vrodený/idiopatický angioedém
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Súbežné používanie PERINDASANU 4 mg/1,25 mg 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 sakubitriлом/valsartanom. Liečba PERINDASANOM 4 mg/1,25 mg 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).

Vzťahujúce sa na indapamid:

- Precitlivenosť na indapamid alebo na ktorékoľvek iné sulfónamidy
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min)
- Hepatálna encefalopatia
- Ťažká porucha funkcie pečene
- Hypokaliémia
- Vo všeobecnosti sa tento liek neodporúča v kombinácii s liečivami bez antiarytmického účinku, ktoré spôsobujú *torsades de pointes* (pozri časť 4.5)
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

Vzťahujúce sa na PERINDASAN 4 mg/1,25 mg tablety:

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Na základe nedostatočných terapeutických skúseností sa PERINDASAN 4 mg/1,25 mg nemá používať u:

- dialyzovaných pacientov
- pacientov s neliečeným dekompenzovaným zlyhávaním srdca.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Spoločné pre perindopril a indapamid:

Lítium

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

Vzťahujúce sa na perindopril:

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 u malého počtu 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 časť 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 1:1000 (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 incidencia angioedému.

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

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky PERINDASANU 4 mg/1,25 mg. Liečba PERINDASANOM 4 mg/1,25 mg sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s NEP inhibítormi (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku vzniku 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 (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE je potrebná opatrnosť.

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.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Objavili sa ojedinelé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli dlhodobé, život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie, keď užívali ACE inhibítory počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlavcov (včely, osy). ACE inhibítory sa majú používať s opatnosťou u pacientov s alergiou, ktorí sú liečení desenzibilizáciou a má sa mu predísť u tých pacientov, ktorí podstupujú imunologickú liečbu jedom. Týmto reakciám sa však môže zabrániť dočasným vysadením ACE inhibítora na minimálne 24 hodín pred začiatkom liečby u pacientov, ktorí vyžadujú aj liečbu ACE inhibítormi a aj desenzibilizáciu.

Anafylaktoidné reakcie počas LDL-aferézy

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) so sulfátom dextránu sa 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 odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita

Počas gravidity sa nesmie začať liečba ACE inhibítormi. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi považuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, sa majú prestať na alternatívne antihypertenzívne liečby, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil pre použitie

v gravidite. V prípade potvrdenia gravidity sa má liečba ACE inhibítormi okamžite zastaviť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

Vzťahujúce sa na indapamid:

Hepatálna encefalopatia

V prípade poruchy funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobovať, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže progredovať do hepatálnej kómy. 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 používaní

Spoločné pre perindopril a indapamid:

Porucha funkcie obličiek

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná. U niektorých pacientov s hypertenziou bez už existujúcich zjavných poškodení obličiek a u ktorých krvné vyšetrenia obličiek dokazujú funkčné zlyhávajúce obličiek, sa má liečba zastaviť a prípadne znovu začať, buď pri nízkych dávkach alebo len s jedným liečivom. U týchto pacientov bude po dvoch týždňoch liečby následné lekárske vyšetrenie zvyčajne zahŕňať časté sledovanie hladiny draslíka a kreatinínu a následne každé dva mesiace počas obdobia terapeutickej stabilizácie. Zlyhanie obličiek bolo hlásené najmä u pacientov so závažným zlyhávaním srdca alebo so základným zlyhaním obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie.

Liek sa zvyčajne neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnej artérie alebo pri jednej funkčnej obličke.

Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov

Existuje riziko náhlej hypotenzie v prípade už existujúcej deplécie sodíka (najmä u jednotlivcov so stenózou renálnej artérie). Z tohto dôvodu sa majú vykonať systematické vyšetrenia na klinické príznaky deplécie elektrolytov a vody, ktoré sa môžu objaviť s opakujúcou sa epizódou hnačky alebo vracania. U takýchto pacientov sa má vykonať pravidelné sledovanie elektrolytov v plazme. Výrazná hypotenzia si môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie izotonického roztoku chloridu sodného.

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pre pokračovanie v liečbe. Po opätovnej úprave uspokojivého krvného objemu a tlaku krvi sa môže s liečbou opäť začať, buď pri zníženej dávke alebo len s jedným z liečiv.

Hladiny draslíka

Kombinácia perindoprilu a indapamidu nezabraňuje vzniku hypokaliémie, najmä u pacientov s diabetom mellitus alebo u pacientov so zlyhávaním obličiek. Ako pri každom liečive s antihypertenzným účinkom v kombinácii s diuretikom, má sa vykonávať pravidelné sledovanie hladín draslíka v plazme.

Pomocné látky

PERINDASAN 4 mg/1,25 mg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Vzťahujúce sa na perindopril

Kašeľ

Pri použití inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa hlásil suchý kašeľ. Je charakteristický svojím pretrvávaním a jeho vymiznutím po vysadení liečby. V prípade tohto príznaku sa má zvážiť iatrogénna etiológia. Ak sa napriek tomu preferuje predpísanie ACE inhibítora, má sa zvážiť pokračovanie v liečbe.

Pediatrická populácia

Účinnosť a znášanlivosť perindoprilu v monoterapii alebo v kombinácii u detí a dospelých nebola stanovená.

Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo zlyhávania obličiek (v prípadoch zlyhávania srdca, deplécie vody a elektrolytov a pod.)

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.

Blokovanie tohto systému inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu môže preto spôsobiť, najmä pri prvom podaní a počas prvých dvoch týždňoch liečby, náhly pokles tlaku krvi a/alebo zvýšenie hladín kreatinínu v plazme, poukazujúcim na funkčné zlyhávanie obličiek. Toto môže mať občas náhly nástup, hoci zriedkavo a s rozdielnym časom do nástupu.

V takýchto prípadoch sa má potom liečba začať pri nízkych dávkach a postupne zvyšovať.

Starší ľudia

Pred začatím liečby sa má vyšetriť činnosť obličiek a hladiny draslíka. Úvodná dávka sa má upraviť na základe odpovede krvného tlaku, najmä v prípadoch deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

Ateroskleróza

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, avšak osobitná opatrnosť sa vyžaduje na začiatku liečby nízkymi dávkami u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s nedostatočnou cirkuláciou v mozgu.

Renovaskulárna hypertenzia

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Avšak u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou čakajúcich na chirurgickú korekciu alebo aj u pacientov, u ktorých nie je korekcia možná, môže byť použitie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu výhodné.

Ak sa PERINDASAN 4 mg/1,25 mg predpisuje pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať nízkou dávkou v nemocničnom zariadení a musí sa sledovať činnosť obličiek a hladiny draslíka, keďže u niektorých pacientov môže dôjsť k funkčnému zlyhaniu obličiek, ktoré je po zastavení liečby zvyčajne reverzibilné.

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 inhibítora 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 lekárske 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 s nízkou hladinou renínu u populácie čiernej pleti s hypertenziou.

Chirurgický zákrok/anestézia

Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobiť hypotenziu, najmä ak podávané anestetikum je látka s hypotenzívnym potenciálom. Odporúča sa preto, aby sa liečba dlhodobo pôsobiacimi inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ako je napr. perindopril, podľa možnosti vysadila jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Stenóza aorty alebo mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

ACE inhibitory sa majú používať s opatnosťou u pacientov s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

Zlyhávanie pečene

ACE inhibitory sa zriedkavo spájali so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltackou a vyvíja sa do prudkej nekrózy pečene a (niekedy) končí smrťou. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. U pacientov liečených ACE inhibítormi, u ktorých sa objaví žltacka alebo výrazné zvýšenie hladín hepatálnych enzýmov, sa má liečba ACE inhibítorom zastaviť a má sa im venovať primeraná lekárska starostlivosť (pozri časť 4.8).

Hyperkaliémia

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, bolo pozorované zvýšenie draslíka v sére. Inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patrí renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, opakujúce sa stavy, najmä dehydratácia, akútna kardiálna dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík alebo pacienti, ktorí užívajú iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladiny draslíka v sére (napr. heparíny, kotrimoxazol, známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol, iné inhibitory ACE, blokátory receptorov angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibitory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Užívanie doplnkov s obsahom draslíka, draslík šetriacich diuretík 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. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibitory a majú byť monitorované sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné užívanie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa používať s opatnosťou a s častým monitorovaním sérového draslíka a renálnej funkcie (pozri časť 4.5).

Vzťahujúce sa na indapamid:

Vodno-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 vykonávať častejšie 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

Hlavným rizikom pri tiazidových diuretikách a tiazidom príbuzných diuretikách je deplécia draslíka spojená s hypokaliémiou. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Má sa predchádzať riziku vzniku znížených hladín draslíka ($< 3,4$ mmol/l) u niektorých vysoko rizikových populácií, ako sú starší pacienti a/alebo podvyživení jednotlivci, ktorí užívajú alebo neužívajú viaceré lieky, pacienti s cirhózou s edémom a ascitom, pacienti s koronárnym ochorením a pacienti so zlyhávajúcim srdcom. V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu kardioglykozidov a riziko vzniku porúch srdcového rytmu.

Riziková sú tiež jednotlivci s dlhým QT-intervalom, či už vrodeného alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, tak ako bradykardia, pôsobí ako faktor, ktorý vedie k vzniku závažných porúch rytmu, najmä *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie stanovenie hladín draslíka. Prvé stanovenie hladín draslíka v plazme sa má vykonať počas prvého týždňa po začatí liečby.

V prípade, že sa zistia nízke hladiny draslíka, potrebná je úprava. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčika v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčík upravený.

Horčík v plazme:

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

Hladiny vápnika

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a dočasné zvýšenie hladín vápnika v plazme. Výrazne zvýšené hladiny vápnika môžu súvisieť s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takýchto prípadoch sa má liečba pred vyšetrením činnosti prítomnej žľazy zastaviť.

Glukóza v krvi

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

Kyselina močová

U pacientov s hyperurikémiou existuje zvýšená tendencia k záchvatom dny.

Činnosť obličiek a diuretiká

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len vtedy, ak je činnosť obličiek fyziologická alebo len mierne porušená (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l t.j. 220 μ mol/l u dospelého).

U starších ľudí sa po zvážení veku, telesnej hmotnosti a pohlavia pacienta, majú upraviť hodnoty hladín kreatinínu v plazme na základe Cockcroftovho vzorca:

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

kde: vek je vyjadrený v rokoch

telesná hmotnosť je vyjadrená v kg

hladina kreatinínu v plazme je vyjadrená v μ mol/l.

Tento vzorec sa vzťahuje na starších pacientov mužského pohlavia a u žien sa má upraviť vynásobením výsledku číslom 0,85.

Hypovolémia, ktorá je výsledkom straty vody a sodíka, zapríčinená diuretikami na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Môže viesť k zvýšeným hladinám kyseliny močovej a kreatinínu v krvi. Táto prechodná nedostatočnosť obličiek nemá žiadny nežiaduci následok

u pacientov s normálnou funkciou obličiek, avšak môže spôsobiť zhoršenie už existujúcej poruchy funkcie obličiek.

Športovci

Športovci by mali vziať na vedomie, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže spôsobiť pozitívny výsledok dopingovej kontroly.

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.

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:

- Antidepresíva imipramínového typu (tricyklické antidepresíva), neuroleptiká

Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Vzťahujúce sa na perindopril:

- Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) inhibítormi ACE, blokátormi receptora angiotenzínu II alebo aliskirénom

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

obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Lieky indukujúce hyperkaliémiu*

Niektoré lieky alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisti receptora angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liečiv zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia tohto lieku s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Súbežné používanie - kontraindikované (pozri časť 4.3):

- *Aliskirén*

U diabetikov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek je riziko hyperkaliémie, zhoršenia renálnych funkcií a kardiovaskulárnej morbidity a mortality vyššie.

- *Extrakorporálne terapie*

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako je dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

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

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

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

- *Aliskirén*

U pacientov iných ako diabetických a 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 receptora angiotenzínu*

V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerotickou chorobou, srdcovým zlyhávaním 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 (spironolaktón, triamterén v monoterapii alebo v kombinácii), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík*

Hoci sérové hladiny draslíka zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. ACE inhibítory znižujú stratu draslíka spôsobenú diuretikami. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky s obsahom draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére (potenciálne letálnemu). Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je na základe zdokumentovanej hypokaliémie indikované súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a pri častom sledovaní hladiny draslíka v sére a pomocou EKG (pozri časť 4.4). Použitie spironolaktónu pri srdcovom zlyhávaní, pozri časť „Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje zvláštnu pozornosť“.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje zvláštnu pozornosť:

- Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemika) môže spôsobiť zvýšenie účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento fenomén sa častejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

- Lieky zvyšujúce riziko angioedému

ACE inhibítory (napr. perindopril) sú známe tým, že môžu spôsobiť angioedém. Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín v dôsledku zníženej aktivity dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) gliptínom) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

- Draslík nešetriace diuretiká

Pacienti užíajúci diuretiká, najmä tí, ktorí majú depléciu objemu a/alebo soli, môžu zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Výskyt hypotenzného účinku možno znížiť prerušením diuretickej liečby, zvýšením objemu alebo príjmu soli pred začatím liečby s nízkymi a progresívnymi dávkami perindoprilu.

V prípade arteriálnej hypertenzie, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu soli/objemu, sa musí diuretická liečba ukončiť pred začatím liečby inhibítorom ACE, v tomto prípade diuretikum nešetriace draslík môže byť potom znovu zavedené, alebo sa musí inhibítor ACE začať podávať v nízkej dávke a postupne zvyšovať.

V prípade diuretickej liečby kongestívneho srdcového zlyhávania, Inhibítor ACE sa má začať na veľmi nízkej dávke, po znížení dávky súvisiaceho diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch sa musí počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE monitorovať renálna funkcia (hladiny kreatinínu).

- Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

S eplerenónom alebo spironolaktónom v dávkach 12,5 mg až 50 mg na deň a s nízkymi dávkami inhibítorov ACE:

Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou <40% a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržovania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím podávania kombinácie, skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Odporúča sa podrobné sledovanie kaliémie a kreatinémie na začiatku raz týždenne počas prvého mesiaca liečby a následne mesačne.

-Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

-Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje určitú pozornosť:

- Antihypertenzíva a vazodilatanciá

Súbežné používanie týchto liečiv môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné používanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže ešte viac znížiť krvný tlak.

- 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 hypotenzné účinky niektorých liekov s anestetickým účinkom (pozri časť 4.4).

- Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.

- Zlato

U pacientov liečených zlatom (nátriumaurotiomalát) podávaným injekčne a súbežnej liečbe ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo hlásené nitroidné reakcie (príznaky zahŕňujú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu).

Vzťahujúce sa na indapamid:

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje zvláštnu pozornosť:

- Lieky, ktoré indukujú torsades de pointes

V dôsledku rizika vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatrnosťou v prípade, ak sa pridáva k liekom, ktoré indukujú *torsades de pointes*, ako napr. antiarytmiká triedy IA (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); antiarytmiká triedy III (amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); niektoré neuroleptiká (chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (amisulprid, sulprid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (droperidol, haloperidol), ostatné neuroleptiká (pimozid); ostatné liečivá ako bepridil, cisaprid, difenamil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, vinkamín i.v., metadón, astemizol, terfenadín. Prevencia nízkych hladín draslíka a v prípade potreby úprava: sledovanie QT-intervalu.

- Lieky znižujúce hladinu draslíka: amfotericín B (podávaný i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémovo podávané), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva

Zvýšené riziko výskytu nízkych hladín draslíka (aditívny účinok).

Sledovanie hladín draslíka a v prípade potreby úprava; osobitné posúdenie sa vyžaduje v prípadoch liečby digitalisom. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.

- Lieky s obsahom digitalisu

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom digitalisu. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.

- Alopurinol

Súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje určitú pozornosť:

- Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén)

Aj keď racionálne kombinácie sú u niektorých pacientov prospešné, môže sa stále vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov s renálnym zlyháváním alebo diabetom). Má sa monitorovať plazmatický draslík a EKG a pokiaľ je potrebné, liečba sa má prehodnotiť.

- Metformín

Laktátová acidóza zapríčinená metformínom, spôsobená možným funkčným zlyhaním obličiek, vzťahujúcim sa na diuretiká a najmä na kľúčkové diuretiká. Nepoužívajte metformín, ak hladiny kreatinínu v plazme presiahnu 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

- Jódované kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho zlyhávania obličiek, najmä ak sa používajú vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej látky sa má zabezpečiť rehydratácia.

- Vápnik (soli)

Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika do moču.

- Cyklosporín, takrolimus

Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, hoci sa nevyskytuje deplécia soli alebo vody.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podávanie)

Redukcia antihypertenzného účinku (retencia soli a vody spôsobená kortikosteroidom).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pri posúdení účinkov jednotlivých zložiek na graviditu a dojčenie v tomto kombinovanom lieku, sa PERINDASAN 4 mg/1,25 mg neodporúča počas prvého trimestra gravidity. PERINDASAN 4 mg/1,25 mg je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity. PERINDASAN 4 mg/1,25 mg je kontraindikovaný počas dojčenia. Má sa preto rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť užívanie PERINDASANU 4 mg/1,25 mg, po zvážení dôležitosti tejto liečby pre matku.

Gravidita

Vzťahujúce sa na perindopril:

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; avšak malé zvýšenie rizika sa nemôže vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi považuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestaviť na alternatívne antihypertenzívne liečby, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. V prípade potvrdenia gravidity, sa má liečba ACE inhibítormi okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že vystavenie sa liečbe ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená činnosť obličiek, oligohydramnión, oneskorená osifikácia lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhávanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii ACE inhibítormi od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola činnosti obličiek a lebky ultrazvukom.

Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory sa majú pozorne sledovať kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4)

Vzťahujúce sa na indapamid:

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

PERINDASAN 4 mg/1,25 mg je počas dojčenia kontraindikovaný.

Vzťahujúce sa na perindopril:

Keďže nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa počas dojčenia neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšie stanovenými bezpečnostnými profilmi, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Vzťahujúce sa na indapamid:

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do materského mlieka u ľudí. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť 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 perindopril, indapamid a PERINDASAN 4 mg/1,25 mg tablety

Dve liečivá, samostatne alebo v kombinácii pri PERINDASANE 4 mg/1,25 mg 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 antihypertenzívnou liečbou.

Výsledkom môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Podávanie perindoprilu inhibuje os renín-angiotenzín-aldosterón a vedie k zníženiu straty draslíka spôsobeného indapamidom. U štyroch percent pacientov liečených perindopril/indapamidom sa objavila hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie 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, hypersenzitívne reakcie, hlavne dermatologické, u jedincov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení na trh boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky a boli usporiadané podľa nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < $1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až < $1/100$);

zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < $1/1000$); veľmi zriedkavé (< $1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Triedy orgánov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
Infekcie a nákazy	Rinitída	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Menej časté*	-
	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	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté*	-
	Tachykardia	Menej časté*	-
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie, atriálnej 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 gastronintestinálneho 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	Neznáme
	Možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus	-	Neznáme
	Artralgia	Menej časté*	-
	Myalgia	Menej časté*	Neznáme
	Svalová slabosť		Neznáme
	Rabdomyolýza		Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	Renálna insuficiencia	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Anúria/Oligúria	Zriedkavé	-
	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	-
	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*	-
	Zvýšený hladina kreatinínu v krvi	Menej časté*	-
	Zvýšený 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
	Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časť 4.4 a 4.5)	-	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*	-

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdií fázy II a III porovnávajúcich indapamid 1,5 mg a 2,5 mg preukázala analýza draslíka v plazme od dávky závislý účinok indapamidu:

- Indapamid 1,5 mg: plazmatický draslík < 3,4 mmol/l bol pozorovaný u 10 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientov po 4 až 6 týždňoch liečby. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles plazmatického draslíka 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: plazmatický draslík < 3,4 mmol/l bol pozorovaný u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov po 4 až 6 týždňoch liečby. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles plazmatického draslíka 0,41 mmol/l.

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 opatrenie, ktoré sa má vykonať, predstavuje rýchle odstránenie užitého lieku (liekov) výplachom žalúdka a/alebo podaním živočíšneho uhlia, následne obnova rovnováhy tekutín a elektrolytov v špecializovanom centre dovedy, kým sa neupraví na fyziologické.

Ak nastane výrazná hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy v ľahu s hlavou uloženou nižšie.

V prípade potreby sa môže podať intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného alebo sa môže použiť iná metóda doplnenia zníženého objemu.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa môže dialyzovať (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: perindopril a diuretiká. ATC kód: C09BA04

PERINDASAN 4 mg/1,25 mg je kombináciou perindoprilu, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a indapamidu, diuretika chlór-sulfamoylového typu. Jeho farmakologické vlastnosti sú odvodené od vlastností každého liečiva užívaného separátne, ako aj z aditívneho synergického účinku týchto dvoch liekov v prípade ich kombinácie.

Mechanizmus účinku

Vzťahujúci sa na PERINDASAN 4 mg/1,25 mg:

PERINDASAN 4 mg/1,25 mg vytvára aditívnu synergiu antihypertenzívneho účinku dvoch liečiv.

Vzťahujúci sa perindopril:

Perindopril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), ktorý premieňa angiotenzín I na vazokonstrikčnú látku angiotenzín II; enzým navyše stimuluje sekréciu aldosterónu v kôre nadobličiek a stimuluje degradáciu vazodilatačnej látky bradykinínu na neaktívny heptapeptid. To vedie k:

- redukcii sekrécie aldosterónu

- zvýšení aktivity renínu v plazme, keďže aldosterón už nevyvoláva negatívnu spätnú odpoveď
- zníženie celkového periférneho odporu s periférnym účinkom na krvné riečisko vo svaloch a obličkách bez sprievodnej retencie vody alebo reflexnej tachykardie pri chronickej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa tiež objavuje u pacientov s nízkou alebo fyziologickou koncentráciou renínu.

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú neúčinné.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na cievy, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: znižuje predťaženie
- znížením celkového periférneho odporu: znižuje dotťaženie

Štúdie vykonané na pacientoch so zlyhávaním srdca preukázali:

- pokles pľnacieho tlaku v ľavej a pravej komore
- zníženie celkového periférneho odporu ciev
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu
- zvýšenie miestneho prekrvenia v svalu.

Zlepšenie preukázali aj výsledky záťažových testov.

Vzťahujúci sa na indapamid:

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým cyklom, farmakologicky podobný diuretikám tiazidového typu. Indapamid inhibuje reabsorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje sekréciu sodíka a chloridov do moču a v menšej miere exkréciu draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem moču a má antihypertenzívny účinok.

Farmakodynamické účinky

Vzťahujúce sa na perindopril/indapamid:

U pacientov s hypertenziou, nezávisle od veku, vykazuje perindopril/indapamid od dávky závislý antihypertenzívny účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak počas ľahu alebo v stoji. Tento antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosahuje za menej ako jeden mesiac bez tachyfyaxie; ukončenie liečby nesprievádza *rebound* fenomén. Počas klinických štúdií vytvorilo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu synergický antihypertenzívny účinok vo vzťahu ku každému lieku podávanému samostatne.

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

V štúdii 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 PERINDASAN 2 mg/0,625 mg tablety a PERINDASAN 4 mg/1,25 mg tablety

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

Vzťahujúce sa na perindopril:

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 antihypertenzívny 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 tachyfyaxie.

Vysadenie liečby nemá na hypertenziu *rebound* efekt.

Perindopril má vazodilatačné účinky a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych kmeňov, upravuje histomorfometrické zmeny v rezistencii artérií a spôsobuje zmenšenie hypertrofie ľavej komory.

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko hypokaliémie, ktoré je spojené so samotným diuretikom.

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

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 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 diabetes 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 aliskirenu 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 aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Vzťahujúce sa na indapamid:

Indapamid v monoterapii má antihypertenzívny účinok, ktorý pretrváva 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzívny účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkového a arteriálneho periférneho cievneho odporu.

Indapamid zmenšuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a diuretika príbuzného tiazidom prekročí, antihypertenzívny účinok dosiahne plató, kým nežiaduce príhody sa ďalej zhoršujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

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

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triglyceridy, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u pacientov s diabetes mellitus s hypertenziou.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzťahujúce sa na perindopril/indapamid:

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

Vzťahujúci sa na perindopril:

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosahuje po 1 hodine. Plazmatický polčas perindoprilu sa rovná 1 hodine.

Keďže príjem potravy znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj jeho biodostupnosť, perindoprilalbumínu 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 proliečivo. 27 % podanej dávky perindoprilu prechádza do krvného riečiska vo forme perindoprilátu, aktívneho metabolitu. Okrem aktívneho perindoprilátu sa perindopril metabolizuje na päť ďalších metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosahuje počas 3 – 4 hodín.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

Dokázal sa lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

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

Klírens perindoprilátu pri dialýze je 70 ml/min.

Cirhóza

U pacientov s cirhózou je kinetika perindoprilu zmenená: hepatálny klírens materskej molekuly je znížený o polovicu. Avšak množstvo vytvoreného perindoprilátu nie je znížené a úprava dávky nie je preto potrebná (pozri časti 4.2 a 4.4).

Vzťahujúce sa na indapamid:

Absorpcia

Indapamid sa rýchlo a úplne absorbuje z tráviaceho traktu.

Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je 79 %.

Biotransformácia a eliminácia

Polčas eliminácie je v rozmedzí 14 až 24 hodín (v priemere 18 hodín). Opakované podávanie nevedie k akumulácii. Eliminácia je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické parametre sa u pacientov so zlyhávaním obličiek nemenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril/indapamid má mierne zvýšenú toxicitu ako je toxicita jeho jednotlivých zložiek.

U potkanov sa renálne prejavy nezdajú byť potenciované. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a toxické účinky u matiek sa zdajú byť u potkanov zvýšené (v porovnaní s perindoprilom).

Avšak tieto nežiaduce príhody sa objavili pri vysokých hladinách dávok, ktoré zodpovedajú veľmi výraznej hranici bezpečnosti v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami. Predklinické štúdie vykonané samostatne s perindoprilom a indapamidom nepreukázali genotoxický alebo karcinogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu ani teratogenitu a fertilita nebola ovplyvnená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylbetadex

laktóza, monohydrát

povidón K 25

celulóza, kremičitá, mikrokryštalická

oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v Alu/Alu blistroch a vložené do škatuľky.

Veľkosti balenia:

7,10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0272/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. máj 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026