# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

## 1. NÁZOV LIEKU

Prindex Combi 4 mg/1,25 mg
tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 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.

Biele tablety kapsulovitého tvaru s vyrazeným „PI“ na jednej strane a hladkou druhou stranou.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Prindex Combi je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Zvyčajná dávka je jedna tableta Prindexu Combi denne v jednotlivej dávke najlepšie užívať ráno a pred jedlom. Ak po mesiaci liečby nie je tlak krvi dostatočne kontrolovaný, dávka sa môže zdvojnásobiť.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší ľudia (pozri časť 4.4)*
Liečba sa má začať normálnou dávkou, jednou tabletou Prindexu Combi denne.

*Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)*
Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.
U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) sa odporúča začať liečbu adekvátnym dávkovaním voľnej kombinácie.

U pacientov s klírensom kreatinínu väčším alebo rovnajúcim sa 60 ml/min úprava dávkovania nie je potrebná. Bežné lekárske sledovanie bude zahŕňať časté monitorovanie 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 dávkovania.

*Pediatrická populácia*
Bezpečnosť a účinnosť terc-butylamónium-perindoprilu/indapamidu nebola v pediatrickej populácii

doteraz stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Prindex Combi sa nemá používať u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania
Perorálne použitie.

## 4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom:
- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor,
- angioneurotický edém v anamnéze (Quinckeho edém), spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom (pozri časť 4.4),
- hereditárny/idiopatický angioneurotický edém,
- druhý alebo tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- súbežné používanie Prindexu Combi s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 $m^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- súbežné užívanie so sakubtrilom/valsartanom. Prindex Combi sa nesmie pridať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri 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:
- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný sulfónamid,
- závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min),
- pečeňová encefalopatia,
- závažná porucha funkcie pečene,
- hypokaliémia,

Súvisiace s Prindexom Combi:
- precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,

Pre nedostatočné skúsenosti s liečbou sa nemá Prindex Combi používať u:
- dialyzovaných pacientov,
- pacientov s neliečeným dekompenzovaným zlyhaním srdca.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Špeciálne upozornenia

Spoločné pre perindopril a indapamid

Pri kombinácii s nízkymi dávkami Prindexu Combi sa okrem hypokalémie nepreukázalo žiadne významné zníženie nežiaducich účinkov lieku v porovnaní s najnižšími schválenými dávkami jednotlivých monokomponentov (pozri časť 4. 8). Zvýšená frekvencia idiosynkratických reakcií nemožno vylúčiť, ak je pacient súčasne vystavený dvom novým antihypertenzívam. Aby sa toto riziko minimalizovalo, pacient by mal byť starostlivo 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 ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho

zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu 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.

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

*Lieky šetriace draslík, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík*
Kombinácia perindoprilu a liekov šetriacich draslík, doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

*Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia*
U pacientov liečených ACE inhibítormi bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov liečených imunosupresívami, u pacientov liečených alopurinolom alebo prokaínamidom alebo u pacientov s kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, obzvlášť pri prítomnosti už existujúcej poruchy funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu leukocytov 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 alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie

*Hypersenzitivita/angioedém*
Ak sa počas liečby vyskytne angioedém, Prindex Combi sa musí okamžite vysadiť. Angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasivkovej štrbiny alebo hrtanu sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby inhibítormi ACE. V takýchto prípadoch sa má perindopril ihneď vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie až do úplného vymiznutia symptómov ešte pred prepustením pacienta. V takých prípadoch, kde bol opuch obmedzený na tvár a pery, sa stav vo všeobecnosti upravil bez liečby, aj keď pre ústup príznakov sa ukázali byť užitočné antihistaminiká.

Angioedém v spojitosti s edémom hrtanu môže byť fatálny. Postihnutie jazyka, hlasiviek alebo hrtana môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, preto sa má rýchlo podať vhodná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie adrenalínu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia, ktoré zaistia priechodnosť dýchacích ciest. V prípade výskytu život ohrozujúceho angioedému vyvolaného inhibítormi ACE môže byť použitie epinefrínu neúčinné. Pacient má byť hospitalizovaný, sledovaný najmenej 12 až 24 hodín a prepustený až po úplnom ústupe príznakov.

U pacientov čiernej pleti v porovnaní s pacientmi inej pleti, ktorí dostávali ACE inhibítory bol hlásený zvýšený výskyt angioedému.

Pacienti s anamnézou angioedému bez súvislosti s ACE inhibítormi môžu mať počas užívania ACE inhibítorov zvýšené riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti pociťujú abdominálnu bolesť (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich), v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho faciálneho angioedému a zmien normálnej hladiny C-1 esterázy. Angioedém bol diagnostikovaný abdominálnou CT alebo ultrazvukom, prípadne chirurgicky a symptómy vymizli po

ukončení užívania ACE inhibítorov. Intestinálny angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov s bolesťou brucha, ktorí užívajú ACE inhibítory.

Súbežné užívanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Pokiaľ je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie ACE inhibítorov s inhibítormi NEP (napr. racekadotril) , mTOR inhibítormi( napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi ( napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému( napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchacieho systému alebo bez neho) (pozri časť 4.5).
U pacientov užívajúcich ACE inhibítory je potrebná opatrnosť pri začatí lieby racecadotrilom, inhibitormi mTOR ( napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptin).

*Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie*
Existujú jednotlivé hlásenia o pacientoch, ktorí mali pretrvávajúce, život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie počas užívania ACE inhibítorov pri súčasnej desenzibilizačnej liečbe jedom blanokrídleho hmyzu (včelí, osí jed). ACE inhibítory sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov, ktorí dostávajú desenzibilizačnú liečbu, a má sa ACE inhibítorom vyhnúť u pacientov, ktorí dostávajú imunoterapiu hmyzím jedom. U pacientov, ktorí vyžadujú ACE inhibítory ako aj desenzibilizáciu, sa však dá týmto reakciám predísť dočasným prerušením liečby ACE inhibítorom aspoň 24 hodín pred liečbou.

*Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)*
Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktické reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

*Hemodialyzovaní pacienti*
U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán (napr. AN 69®) a súbežne liečených ACE inhibítorom boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

*Primárny aldosteronizmus*
Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

*Gravidita*
Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú liečbu zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má známy bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite zastaviť a má sa začať s alternatívnou liečbou, ak je to vhodné (pozri časti 4.3 a 4.6).

<u>Súvisiace s indapamidom</u>
*Hepatická encefalopatia*
Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a diuretiká príbuzné tiazidom vyvolať, najmä v prítomnosti elektrolytovej nerovnováhy, pečeňovú encefalopatiu, ktorá môže progredovať do hepatickej kómy. Ak k tomu dôjde, podávanie diuretika sa má okamžite ukončiť.

*Fotosenzitivita*
Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

**Upozornenia pri užívaní**

*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 prítomnosti renálnych lézií a u ktorých krvné testy preukazujú funkčnú renálnu insuficienciu, sa má liečba ukončiť a prípadne znova začať nízkou dávkou alebo len jednou zložkou.

U týchto pacientov bude zvyčajné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu, po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia terapeutickej stability. Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným srdcovým zlyhaním alebo so základným ochorením obličiek s renálnym zlyhaním, vrátane stenózy renálnej artérie.

Liek sa v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo jednej funkčnej obličky zvyčajne neodporúča.

*Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov*
V prípade už pred liečbou prítomnej deplécie sodíka existuje riziko náhlej hypotenzie (zvlášť u jedincov so stenózou renálnej artérie). Preto sa má vykonať systematické vyšetrenie s cieľom zistiť klinické známky deplécie vody a sodíka, ktoré sa môžu vyskytnúť s interkurentnou epizódou hnačky alebo vracania. U takýchto pacientov je potrebné vykonávať pravidelné monitorovanie elektrolytov v plazme.

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenóznej infúzie fyziologického roztoku.

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou v pokračovaní v liečbe. Po obnovení dostatočného objemu krvi a tlaku krvi sa môže liečba opäť začať buď s nižšou dávkou alebo len s jednou zo zložiek.

*Hladiny draslíka*
Kombinácia perindoprilu a indapamidu nezabráni vzniku hypokaliémie, zvlášť u pacientov s diabetom alebo u pacientov s renálnym zlyhaním. Tak ako aj u iných antihypertenzív v kombinácii s diuretikom, aj tu je potrebné vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických hladín draslíka.

*Pomocné látky*
Prindex Combi sa nemá podávať pacientom s dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovom deficite laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie.

Súvisiace s perindoprilom

*Kašeľ*
S užívaním inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín bol zaznamenaný suchý kašeľ. Charakteristický je pretrvávaním a vymiznutím po vysadení. V prípade takéhoto príznaku je potrebné zobrať do úvahy iatrogénnu etiológiu. Ak sa aj naďalej uprednostňuje predpísanie inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu, môže sa zvážiť pokračovanie liečby.

*Pediatrická populácia*
Účinnosť a znášanlivosť perindoprilu u detí a dospievajúcich, či už samotného alebo v kombinácii, neboli stanovené.

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

Značná stimulácia systému renín–angiotenzín–aldosterón bola pozorovaná hlavne počas stavov s depléciou vody a elektrolytov (striktná diéta s vynechaním sodíka alebo predĺžená diuretická liečba),

u pacientov, u ktorých bol tlak krvi iniciálne nízky, v prípadoch stenózy renálnej artérie, kongestívneho zlyhania srdca alebo cirhózy s edémami a ascitom.

Blokovanie tohto systému inhibítorom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môže preto vyvolať, obzvlášť v čase prvého podania a počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles tlaku krvi a/alebo zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu, ukazujúc funkčnú renálnu insuficienciu. Občas to môže byť na začiatku akútne, aj keď je to zriedkavé, pričom čas do začiatku môže byť rôzny. V takýchto prípadoch sa má liečba začať nižšou dávkou a má sa postupne zvyšovať.

*Starší ľudia*
Pred začatím liečby sa má vyšetriť funkcia obličiek a hladiny draslíka. Úvodná dávka sa následne upravuje podľa odpovede tlaku krvi, a to hlavne v prípadoch deplécie vody a elektrolytov, aby sa predišlo náhlemu nástupu hypotenzie.

*Ateroskleróza*
Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, avšak zvláštnu starostlivosť je potrebné venovať pacientom s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrálnou cirkulačnou insuficienciou, pričom liečba sa má začať nízkou dávkou.

*Renovaskulárna hypertenzia*
Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Napriek tomu môžu byť inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu užitočné pre pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, a to u tých, ktorí čakajú na korektívny chirurgický zákrok alebo u ktorých nie je chirurgický zákrok možný.

Ak sa Prindex Combi predpisuje pacientom s podozrením na stenózu renálnej artérie alebo s potvrdenou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom prostredí nízkymi dávkami s monitorovaním renálnych funkcií a hladín draslíka, pretože u niektorých pacientov došlo ku vzniku funkčnej renálnej insuficienie, ktorá ustúpila po ukončení liečby.

*Srdcové zlyhanie/závažná srdcová nedostatočnosť*
U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (IV. stupňa) je potrebné začať liečbu pod dozorom lekára a so zníženou začiatočnou dávkou. Liečba beta-blokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá zastaviť: ACE inhibítor sa má pridať k betablokátoru.

*Diabetickí pacienti*
U diabetických pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia na zvyšovanie hladiny draslíka) je potrebné začať liečbu pod dozorom lekára a so zníženou začiatočnou dávkou.
U diabetických pacientov v minulosti liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa majú dôkladne monitorovať hladiny glykémie, najmä počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítormi (pozri časť 4.5).

*Etnické rozdiely*
Rovnako ako ostatné ACE inhibítory, perindopril je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u černochov ako u ľudí iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu u hypertenznej černošskej populácie.

*Chirurgické zákroky/anestézia*
Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie vyvolať hypotenziu, hlavne ak je podávané anestetikum látkou s potenciálom vyvolať hypotenziu.

Preto sa odporúča, aby sa liečba dlhodobo účinkujúcimi inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, ako je perindopril, vysadila jeden deň pred chirurgickým výkonom, ak je to možné.

*Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia*
ACE inhibítory sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s obštrukciou výtokového traktu ľavej

komory.

*Zlyhanie pečene*
Zriedkavo boli ACE inhibítory spojené so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltačkou a progreduje do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Ak sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory vyvinie žltačka alebo sa u nich výrazne zvýšia pečeňové enzýmy, liečba ACE inhibítorom sa má prerušiť a pacient má byť pod lekárskym dohľadom (pozri časť 4.8).

*Hyperkaliémia*
Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu. ACE inhibítory môžu spôsobovať hyperkaliémiu, pretože môžu inhibovať uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid...), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol, iné ACE inhibítory, antagonisty receptorov angiotenzínu II, kyseliny acetylsalicylová > 3 g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresívne látky ako je cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov.

Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poškodenou renálnou funkciou viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie.

Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek. Ak sa súbežné užívanie vyššie uvedených látok považuje za vhodné, majú sa používať s opatrnosťou a za častého monitorovania draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Súvisiace s s indapamidom

*Rovnováha vody a elektrolytov*

*Hladiny sodíka*
Hladiny sodíka sa majú vyšetriť pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch. Pokles hladín sodíka môže byť na začiatku asymptomatický, a preto sú potrebné pravidelné kontrolné vyšetrenia. Vyšetrenia majú by častejšie u starších osôb a u pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými dôsledkami.
Hyponatriémia s hypovolémiou môžu byť zodpovedné za dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata iónov chlóru môže viesť ku metabolickej alkalóze: incidencia a stupeň tohto účinku sú mierne.

*Hladiny draslíka*
Deplécia draslíka s hypokaliémiou je závažným rizikom tiazidových diuretík a diuretík príbuzných tiazidom. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku vzniku zníženia hladín draslíka (< 3,4 mmol/l) sa má predísť u niektorých vysoko rizikových skupín pacientov, ako napríklad u starších osôb a/alebo podvyživených osôb a to aj v prípade, že užívajú alebo neužívajú viaceré lieky súčasne, u pacientov s cirhózou s edémom a ascitom a u pacientov s ochorením koronárnych artérií a pacientov so srdcovým zlyhaním.

V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje toxicitu srdcových glykozidov na srdce a zvyšuje riziko porúch rytmu.

Osoby s dlhým QT intervalom sú tiež rizikové, a to aj v prípade, že je pôvod kongenitálny alebo iatrogénny. Hypokaliémia rovnako ako bradykardia pôsobí ako faktor podporujúci začiatok závažných porúch rytmu, hlavne torsades de pointes, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých prípadoch sú potrebné častejšie kontrolné vyšetrenia hladín draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatickej hladiny draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začiatku liečby.

Ak sa zistia nízke hladiny draslíka, vyžaduje sa ich úprava. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčíka 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 horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu(pozri časti 4.5 a 4.8).

*Hladiny vápnika*
Tiazidové diuretiká a diuretiká príbuzné tiazidom môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a spôsobovať mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Značne zvýšené hladiny vápnika môžu súvisieť s nediagnostikovaným hyperparatyroidizmom. V takýchto prípadoch sa má pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok liečba zastaviť.

*Glukóza v krvi*
Monitorovanie glukózy v krvi je dôležité u pacientov s diabetom, najmä ak majú nízke hladiny draslíka.

*Kyselina močová*
Pacienti s hyperurikémiou môžu mať zvýšený sklon ku záchvatom dny.

*Funkcia obličiek a diuretiká*
Tiazidové diuretiká a diuretiká príbuzné tiazidom sú plne účinné len vtedy, keď je funkcia obličiek normálna alebo len mierne porušená (hladina kreatinínu je nižšia než približne 25 mg/l, čo je 220 μmol/l u dospelých).

U starších ľudí sa má hodnota plazmatickej hladiny kreatinínu upraviť tak, aby zohľadnila vek, telesná hmotnosť a pohlavie pacienta podľa Cockroftovho vzorca:
$Cl_{cr}$ = (140 – vek) x telesná hmotnosť /0,814 x plazmatická hladina kreatinínu, pričom je:
vek vyjadrený v rokoch,
telesná hmotnosť v kg,
hladina plazmatického kreatinínu v mikromóloch na liter.

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

Hypovolémia, ktorá je dôsledkom strát vody a sodíka vyvolaným diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje pokles glomerulárnej filtrácie. To môže viesť k zvýšeniu hladín močoviny a kreatinínu v krvi. Takáto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá nepriaznivé následky u pacientov s normálnou funkciou obličiek, avšak môže zhoršiť už predtým prítomné poškodenie obličiek.

*Športovci*
Športovci si musia uvedomiť, že tento liek obsahuje liečivo, ktorá môže pri dopingových testoch spôsobiť pozitívnu reakciu.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm so zatvoreným uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou vizuálneho poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu so zatvoreným uhlom.

Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku užívania lieku. Neliečený glaukóm so zatvoreným uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončenie liečby tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútro očný tlak ostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchly lekársky alebo chirurgický zákrok. Rizikové faktory pre rozvoj akútneho glaukómu so zatvoreným uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamidy alebo penicilín.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

*Spoločné pre perindopril a indapamid*

***Súbežné používanie sa neodporúča:***

**Lítium:**
Pri súbežnom užívaní lítia s ACE inhibítormi boli hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a toxicita. Užívanie perindoprilu v kombinácii s indapamidom a s lítiom sa neodporúča, avšak ak sa takáto kombinácia považuje za nevyhnutnú, majú sa starostlivo monitorovať sérové hladiny lítia (pozri časť4.4).

***Súbežné používanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť:***

**Baklofén:**
Zvýšenie antihypertenzívneho účinku. Sledujte tlak krvi a ak je to potrebné upravte dávkovanie antihypertenzíva.

**Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej > 3 g/deň):**
Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (napr. kyselinou acetylsalicylovou v dávkovacích režimoch s protizápalovým účinkom, inhibítormi COX-2 a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku.

Súbežné užívanie ACE inhibítorov a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, najmä u pacientov s už existujúcou slabou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou najmä u starších ľudí. Na začiatku súbežnej liečby majú byť pacienti dostatočne hydratovaní a má zvážiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby aj následne v pravidelných intervaloch.

***Súbežné používanie vyžadujúce určitú opatrnosť:***

**Antidepresíva podobné imipramínu (tricyklické), neuroleptiká:**
Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

*Súvisiace s perindoprilom*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia 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 používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože 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 používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku vzniku angioedému (pozri časť 4.4).

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

***Kontraindikované súbežné používanie (pozri časť 4.3):***

**Aliskiren:**
U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

**Extrakorporálne terapie:**
Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako 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.

***Súbežné používanie sa neodporúča:***

**Aliskiren:**
U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality (pozri časť 4.4).

**Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu:**
V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyhaním alebo diabetom s poškodením cieľových orgánov sa súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotnej látky systému renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombinácia inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním renálnych funkcií, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).

**Estramustín:**
Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

**Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid, náhrady solí obsahujúce draslík):**
Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (dodatočný hyperkaliemický účinok). Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je napriek tomu indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhaní srdca pozri časť „Súbežné používanie vyžadujúce zvýšenú pozornosť“.

***Súbežné používanie vyžadujúce zvýšenú 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 vyžadujúce určitú opatrnosť:***
**Antihypertenzíva a vazodilatanciá:**
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*

**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 (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levopromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrfenóny (droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (pimozid); iné látky ako sú bepridil, cisaprid, difemanilium, intravenózny erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, intravenózny 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 náprstníkové glykozidy:**
Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových 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 vyžadujúce 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 kľučkovými diuretikami.
Nepoužívajte metformín, keď plazmatické hladiny kreatinínu prevyšujú 15 mg/l (135 mikromol/l) u mužov a 12 mg/l (110 mikromol/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 (soli):**
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

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek lieku na graviditu a laktáciu sa používanie Prindexu Combi neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Použitie Prindexu Combi je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Prindex Combi sa neodporúča počas laktácie. Pri rozhodovaní o prerušení alebo ukončení užívania Prindexu Combi počas dojčenia sa musí vziať do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

***Gravidita***

*Súvisiace s perindoprilom*

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra tehotenstva neboli jednoznačné, avšak malé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie liečby ACE inhibítorom nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim otehotnieť sa má liečba zmeniť na alternatívne antihypertenzíva, ktoré majú stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď sa gravidita potvrdí, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a podľa potreby sa má začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (pokles funkcie obličiek, oligohydramnión, oneskorenie osifikácie lebky) a toxicitu u novorodenca (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu). (pozri časť 5.3).

Ak k expozícii ACE inhibítoru došlo od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

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

*Súvisiace s indapamidom*

Nie je žiadne alebo len veľmi obmedzené množstvo údajov o použití indapamidu gravidnými ženami (menej ako 300 gravidít). Nadmerné vystavenie tiazidovým diuretikám počas tretieho trimestra môže viesť k zníženiu plazmatického objemu matky a utero-placentárneho prietoku krvi, čo môže spôsobiť feto-placentárnu ischémiu s rizikom poškodenia rastu fétu.
Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky v súvislosti s reprodukčnou toxicitou (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhnúť sa používania indapamidu počas gravidity.

***Dojčenie***
Prindex Combi sa neodporúča počas laktácie.

*Súvisiace s perindoprilom*

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní perindoprilu počas dojčenia, užívanie perindoprilu sa neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

*Súvisiace s indapamidom*
Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského materského mlieka.
Môže sa objaviť precitlivenosť na lieky odvodené od sulfónamidov a hypokaliémia.
Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť.

Indapamid je príbuzný s tiazidovými diuretikami, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom alebo až potlačením vylučovania mlieka.
Indapamid sa neodporúča počas dojčenia.

***Fertilita***

*Spoločné pre perindopril a indapamid*
Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok na fertilitu u samíc a samcov potkana (pozri časť 5.3). Neočakáva sa žiadny účinok na fertilitu u ľudí.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ani jedno z liečiv Prindexu Combi, samostatne ani v kombinácii neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu objaviť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, hlavne na začiatku liečby, alebo v súvislosti s iným liekom s antihypertenzným účinkom.

Výsledkom toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Podávanie perindoprilu inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a má sklon znižovať straty draslíka vyvolané indapamidom. Dve percentá pacientov liečených Prindexom Combi majú hypokaliémiu (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).
Najčastejšie hlásenými spozorovanými nežiaducimi reakciami sú:

- s perindoprilom: závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, porucha videnia, vertigo, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové spazmy a asténia.

- s indapamidom: hypokaliémia, hypersenzitívne reakcie, hlavne dermatologické u pacientov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne erupcie.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky sa pozorovali počas klinických štúdií a po uvedení lieku na trh a zaraďujú sa podľa nasledovnej frekvencie:
veľmi časté (>1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (nedajú sa posúdiť z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov | 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 |
| | Pancytopénia | Veľmi zriedkavé | - |
| | Leukopénia | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Neutropénia (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | - |
| | Hemolytická anémia | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Trombocytopénia (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| **Poruchy endokrinného systému** | Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) | Zriedkavé | - |
| **Poruchy imunitného systému** | Hypersenzitívne reakcie (hlavne dermatologické u pacientov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie) | - | Časté |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5) | Menej časté* | - |
| | Hyperkaliémia, reverzibilná po ukončení liečby (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 |
| **Psychické poruchy** | Poruchy nálady | Menej časté | - |
| | Poruchy spánku | Menej časté | - |
| | Depresia | Menej časté | - |
| | Zmätenosť | Veľmi zriedkavé | - |
| **Poruchy nervového systému** | Závrat | Časté | - |
| | Bolesť hlavy | Časté | Zriedkavé |
| | Parestézia | Časté | Zriedkavé |
| | Dysgeúzia | Časté | - |
| | Somnolencia | Menej časté* | - |
| | Synkopa | Menej časté* | Neznáme |
| | Mozgová príhoda, môže byť sekundárna z dôvodu nadmernej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | - |
| | Možný nástup hepatickej encefalopatie pri hepatickej insuficiencii (pozri časti 4.3 a 4.4) | - | Neznáme |
| **Poruchy oka** | Poruchy zraku | Časté | Neznáme |
| | Myopia (pozri časť 4.4) | - | Neznáme |
| | Akútny glaukóm so zatvoreným uhlom | - | Neznáme |
| | Choroidálna efúzia | - | Neznáme |
| | Rozmazané videnie | | Neznáme |
| **Poruchy ucha a labyritnu** | Vertigo | Časté | Zriedkavé |
| | Tinnitus | Časté | - |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Palpitácie | Menej časté* | - |
| | Tachykardia | Menej časté* | - |
| | Angína pektoris (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | - |
| | Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie, atriálnej fibrilácie) | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Infarkt myokardu, môže byť sekundárny z dôvodu nadmernej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť4.4) | Veľmi zriedkavé | - |
| | Torsades de pointes (potenciálne smrteľné) (pozri časti 4.4 a 4.5) | - | Neznáme |
| **Poruchy ciev** | Hypotenzia (a účinky spojené s hypotenziou) (pozri časť 4.4) | Časté | Veľmi zriedkavé |
| | Vaskulitída | Menej časté* | - |
| | Návaly horúčavy | Zriedkavé | - |
| | Raynaudov fenomén | Zriedkavé | - |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Kašeľ (pozri časť 4.4) | Časté | - |
| | Dyspnoe | Časté | - |
| | Bronchospazmus | Menej časté* | - |
| | Eozinofilná pneumónia | Zriedkavé | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | Abdominálna bolesť | Časté | - |
| | Zápcha | Časté | Zriedkavé |
| | Hnačka | Časté | - |
| | Dyspepsia, | Časté | - |
| | Nauzea | Časté | Zriedkavé |
| | Vracanie | Časté | Menej časté |
| | Sucho v ústach | Menej časté | Zriedkavé |
| | Pankreatitída | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | Hepatitída (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
| | Nenormálna funkcia pečene | - | Veľmi zriedkavé |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | Pruritus | Časté | - |
| | Vyrážka | Časté | - |
| | Makulopapulárne erupcie | - | Časté |
| | Urtikária (pozri časť 4.4) | Menej časté | Veľmi zriedkavé |
| | Angioedém (pozri časť 4.4) | Menej časté | Veľmi zriedkavé |
| | Purpura | - | Menej časté |
| | Hyperhidróza | Menej časté | - |
| | Fotosenzitívne reakcie | 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 spazmy | Časté | Neznáme |
| | Možné zhoršenie existujúceho akútneho diseminovaého lupusu erythrematosus | - | Neznáme |
| | Arthralgia | Menej časté* | - |
| | Myalgia | Menej časté* | Neznáme |
| | Svalová slabosť | - | Neznáme |
| | Rabdomyolýza | - | Neznáme |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Renálna insuficiencia | Menej časté | - |
| | Anúria/oligúria | Zriedkavé | - |
| | Akútne renálne zlyhanie | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov** | Erektilná dysfunkcia | Menej časté | Menej časté |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Asténia | Časté | - |
| | Bolesť na hrudi | Menej časté* | - |
| | Malátnosť | Menej časté* | - |
| | Periférny edém | Menej časté* | - |
| | Pyrexia | 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 | - |
| | Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov. | Zriedkavé | Neznáme |
| | Zníženie hemoglobínu a hematokritu (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | - |
| | Zvýšená hladina glukózy v krvi | - | Neznáme |
| | Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi | - | Neznáme |
| | Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 | - | Neznáme |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | a 4.5) | | |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** | Pád | Menej časté* | - |

** Frekvencia vypočítaná z klinických štúdií nežiaducich účinkov zistených zo spontánnych hlásení*

Popis vybratých nežiaducich reakcií

Počas štúdie fázy II a III. porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu, ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

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

- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 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

Symptómy
Najpravdepodobnejšou nežiaducou reakciou v prípade predávkovania je hypotenzia, niekedy môže súvisieť s nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratom, spavosťou, psychickou zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy rovnováhy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

Liečba
Prvé opatrenia, ktoré je potrebné uskutočniť, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku (liekov) výplachom žalúdka a/alebo podania aktívneho uhlia, potom z obnovenia rovnováhy tekutín a elektrolytov v zdravotníckom zariadení, pokiaľ sa nevrátia do normy.

Ak dôjde k významnej hypotenzii, dá sa liečiť uložením pacienta do ležiacej polohy s hlavou uloženou nižšie. Podľa potreby sa môže podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku alebo sa môže použiť iná metóda doplnenia 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

Prindex Combi je kombinácia terc-butylamínovej soli perindoprilu, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, a indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika. Jeho farmakologické vlastnosti vychádzajú z vlastností každej zložky užívanej oddelene, ako aj z aditívneho synergického účinku pri kombinácii týchto dvoch liekov.

Mechanizmus účinku

Súvisiaci s Prindexom Combi
Prindex Combi vytvára aditívnu synergiu antihypertenzných účinkov dvoch zložiek.

Súvisiaci s perindoprilom
Perindopril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE inhibítor), ktorý mení angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú látku. Okrem toho tento enzým stimuluje sekréciu aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje degradáciu bradykinínu, vazodilatačnej látky, na neaktívne heptapeptidy.

Toto vedie k:
- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu,
- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko v svaloch a obličkách, bez sprievodného zadržiavania solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhodobej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa prejavuje aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi koncentráciami renínu. Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú neaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:
- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: znížením preloadu,
- znížením celkovej periférnej rezistencie: znížením afterloadu.

Štúdie uskutočnené na pacientoch so srdcovou insuficienciou preukázali:
- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu,
- zvýšenie regionálneho prietoku krvi v svaloch.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

Súvisiaci s indapamidom
Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretík. Indapamid inhibuje reabsorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a má antihypertenzný účinok.

*Farmakodynamické účinky*

Súvisiace s Prindexom Combi
U hypertenzných pacientov, bez ohľadu na vek, vykazuje Prindex Combi od dávky závislý, antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu i v stoji. Tento antihypertenzný účinok trvá 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako jeden mesiac bez tachyfylaxie; ukončenie liečby nevedie k rebound účinku. Počas klinických štúdií viedlo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu ku synergickému antihypertenznému účinku, ktorý sa vzťahoval ku každému lieku podávanému samostatne.
Účinok nízkej dávky kombinácie Prindex Combi na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa neskúmal.

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii (PICXEL) bol echograficky vyhodnocovaný účinok kombinácie perindorpilu s indapamidom na hypertrofiu ľavej komory (LVH) v porovnaní s enalaprilom v monoterapii.

V PICXEL štúdii boli náhodne vyberaní hypertenzní pacienti s LVH (definované ako index masy ľavej komory (LVMI) >120 g/m$^2$ u mužov a >100 g/m$^2$ u žien) na liečbu kombináciou perindoprilu a indapamidu (2 mg/0,625 mg) alebo enalaprilom (10 mg) raz denne po dobu jedného roku. Dávky boli zvyšované na základe kontrol hodnôt krvného tlaku až do 8 mg perindoprilu a 2,5 mg indapamidu alebo 40 mg enalaprilu raz denne. Iba 34 % pacientov zotrvalo v liečbe s 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu (v porovnaní s 20 % pacientov s 10 mg enalaprilu).

Na konci liečby sa LVMI výrazne viac znížil u indapamid/perindoprilovej skupiny (-10,1 g/m$^2$) v porovnaní s enalaprilovou skupinou (-1,1 g/m$^2$) v celej náhodne vybranej populácii pacientov. Rozdiel v LVMI medzi skupinami bol -8,3 (95 % Cl (-11,5, -5,0), p<0,0001).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý s vyššími perindopril/indapamid dávkami ako s dávkami licencovanými pre tento liek.

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

Súvisiace s perindoprilom
Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: pri miernej, stredne ťažkej až závažnej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku sa pozorovalo v ľahu i v stoji. Antihypertenzný účinok po jednotlivej dávke je maximálny medzi 4. až 6. hodinou a udrží sa počas 24 hodín. Stupeň ACE inhibície je približne 80 % dokonca aj po 24 hodinách.

U respondérov sa normálny krvný tlak dosiahne v priebehu jedného mesiaca a udrží sa bez tachyfylaxie.

Ukončenie liečby nemá na hypertenziu rebound účinok.

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 ACE inhibítora s tiazidovým diuretikom znižuje riziko vzniku hypokaliémie, ktoré je spojené so samotným diuretikom.

Súvisiace s indapamidom
Indapamid má v monoterapii antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.
Jeho antihypertenzný účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriol.

Indapamid zmenšuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plató, kým nežiaduce účinky sa naďalej zhoršujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u hypertenzných pacientov indapamid:
- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triglyceridy, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u diabetických pacientov s hypertenziou.

*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 diabetom 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 aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

*Pediatrická populácia*
O užívaní Prindexu Combi v pediatrickej populácii nie sú žiadne údaje.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s Prindexom Combi
Súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu v porovnaní s ich oddeleným podávaním nemení ich farmakokinetické vlastnosti.

Súvisiace s perindoprilom
Absorpcia a biodostupnosť
Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu sa rovná 1 hodine.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj jeho biologickú dostupnosť, perindoprilu sa má podávať perorálne v jednej dennej dávke ráno, pred jedlom.

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

Biotransformácia
Perindopril je prekurzor. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Eliminácia
Perindoprilát sa vylučuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín,

rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Linearita/nelinearita
Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší ľudia*
Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších osôb a tiež u pacientov so zlyhaním srdca alebo obličiek.

*Porucha funkcie obličiek*
Úprava dávkovania pri poruche funkcie je žiaduca v závislosti od stupňa poruchy (klírens kreatinínu).

*Pri dialýze*
Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

*Cirhóza*
Kinetika perindoprilu je zmenená u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens materskej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súvisiaci s indapamidom

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 proteíny je 79 %.

Biotransformácia a eliminácia
Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Opakované podanie nevedie k akumulácii. Vylučovanie je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

*Porucha funkcie obličiek*
Farmakokinetika sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kombinácia perindoprilu a indapamidu má oproti svojím jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu.

Nezdá sa však, že by u potkanov došlo k potenciovaniu renálnych prejavov. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a u potkanov sa zdajú byť zvýšené toxické účinky na matku (v porovnaní so samotným perindoprilom).

Aj napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavili až v takých dávkových hladinách, ktoré v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami korešpondujú s veľmi vysokými hranicami bezpečnosti.

Predklinické štúdie uskutočnené oddelene s perindoprilom a indapamidom nepotvrdili genotoxický alebo karcinogénny potenciál. Reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali embryotoxicitu ani

teratogenitu a fertilita nebola porušená.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný hydrofóbny oxid kremičitý
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
2 mesiace po prvom otvorení laminovaného vrecka, ktoré obsahuje blister s tabletami.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC / PVdC – hliníkové blistre: Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Pokiaľ liek ešte nebol otvorený, nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.
Po otvorení laminovaného vrecka sa majú blistre uchovávať v škatuľke pri teplote do 30 °C.

Hliníkové – hliníkové blistre: Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v:
PVC/PVdC – hliníkových blistroch umiestnených do ochranného hliníkového vrecka s vysušovadlom, ktoré chráni tablety pred vlhkosťou. Vysušovadlo sa nesmie konzumovať.

Hliníkové – hliníkové blistre:
Tablety sú zabalené do hliníkovo-hliníkových blistrov, ktoré sú vložené do škatuľky.

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 REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0309/11-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. novembra 2019

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026