

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perindocombi 2 mg/0,625 mg
Perindocombi 4 mg/1,25 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Perindocombi 2 mg/0,625 mg

Každá tableta obsahuje 1,669 mg perindoprilu, čo zodpovedá 2 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 0,625 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 60,95 mg laktózy.

Perindocombi 4 mg/1,25 mg

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 58,456 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Perindocombi 2 mg/0,625 mg

Biele tablety kapsulovitého tvaru s deliacou ryhou na obidvoch stranách, s plastickým „L“ na obidvoch stranách popri deliacej ryhe a hladké na opačnej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Perindocombi 4 mg/1,25 mg

Biele tablety kapsulovitého tvaru s deliacou ryhou na obidvoch stranách, s plastickým „H“ na obidvoch stranách popri deliacej ryhe a hladké na opačnej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perindocombi 2 mg/0,625 mg

Esenciálna hypertenzia.

Perindocombi 4 mg/1,25 mg

Liečba esenciálnej hypertenzie. Perindocombi 4 mg/1,25 mg je indikovaný pacientom, u ktorých tlak krvi nie je dostatočne kontrolovaný samotným perindoprilom.

4.2 Dávkovanie a spôsob a podávania

Dávkovanie

Perindocombi 2 mg/0,625 mg:

Zvyčajná dávka je jedna tableta Perindocombi denne v jednej dávke, najlepšie ráno a pred jedlom. Ak sa po mesiaci liečby nedostane tlak krvi pod kontrolu, dávka sa môže zdvojnásobiť.

Perindocombi 4 mg/1,25 mg:

Zvyčajná dávka je jedna tableta Perindocombi denne v jednej dávke, najlepšie ráno a pred jedlom. Ak je to možné, odporúča sa individuálne titrovať dávku jednotlivých zložiek lieku. Keď je to klinicky vhodné, môže sa zvážiť priamy prechod z monoterapie na Perindocombi.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (pozri časť 4.4)

Liečba sa má začať normálnou dávkou jednej tablety Perindocombi 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) má byť maximálna dávka jedna tableta Perindocombi 2 mg/0,625 mg denne.

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 kombinácie perindoprilu/indapamidu u pediatrickej populácie neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Perindocombi sa nemá používať u detí a dospievajúcich.

Spôsob podania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

V súvislosti s perindoprilom

- Precitlivenosť na perindopril alebo iný ACE inhibítor.
- Angioneurotický edém (Quinckeho edém) v anamnéze, spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom (pozri časť 4.4).
- Hereditárny/idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý alebo tretí trimester gravidity (pozri časť 4.4 a 4.6),
- Súbežné používanie Perindocombi s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežné použitie s liečbou sakubitrilom/valsartanom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke 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).

V súvislosti s indapamidom

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

V súvislosti s Perindocombi

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

Kvôli nedostatočným skúsenostiam s liečbou sa nemá Perindocombi používať u:

- Dialyzovaných pacientov.
- Pacientov s neliečeným dekompenzovaným zlyhaním srdca.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Špeciálne upozornenia

Časté pre perindopril a indapamid

Pri kombinácii nízkych dávok perindoprilu a indapamidu sa v porovnaní s najnižšími schválenými dávkami jednotlivých samostatných zložiek neukázal žiadny významný pokles nežiaducich reakcií, okrem hypokaliémie (pozri časť 4.8). Zvýšená frekvencia idiosynkratických reakcií sa nedá vylúčiť, ak je pacient súčasne vystavený dvom liečivám s antihypertenzívnym účinkom, ktoré sú preňho nové. Pacient sa musí starostlivo sledovať, aby sa toto riziko minimalizovalo.

Lítium

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

V súvislosti s perindoprilom

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné užívanie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, 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. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Draslík šetriace lieky, doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík

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

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov užívajúcich ACE inhibitory sa zaznamenala neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek bez iných komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má užívať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, s imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokainamidom, alebo kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, hlavne ak už je pred liečbou prítomná porucha funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niektorých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u týchto pacientov používa perindopril, odporúča sa počet bielych krviniek pravidelne monitorovať a pacienti

majú byť poučení o tom, že majú hlásiť akýkoľvek príznak infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčku) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Renovaskulárna hypertenzia

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

Precitlivosť/angioedém

Angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana sa zriedkavo zaznamenali u pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8). Môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril ihneď vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie, ktoré zaistí kompletný ústup symptómov pred prepustením pacienta.

V takých prípadoch, kde bol opuch obmedzený na tvár a pery, sa stav vo všeobecnosti upraví bez liečby, aj keď sa antihistaminiká ukázali byť užitočné pre ústup príznakov.

Angioedém v spojitosti s edémom hrtanu môže byť fatálny. Ak je prítomné postihnutie jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, má sa začať hneď s primeranou liečbou, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zaistenie dýchacích ciest.

U pacientov čiernej rasy, ktorí dostávajú ACE inhibítory, sa zaznamenal vyšší výskyt angioneurotického edému v porovnaní s pacientmi, ktorí nie sú čiernej rasy.

Pacienti, ktorí majú v anamnéze angioneurotický edém nesúvisiaci s liečbou ACE inhibítorom, môžu mať vyššie riziko angioneurotického edému, keď užívajú ACE inhibítory (pozri časť 4.3).

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory sa zriedkavo zaznamenal angioneurotický edém čreva.

U týchto pacientov sa objavila bolesť brucha (s nauzeou alebo vracaním, alebo bez nich), pričom v niektorých prípadoch nebol predtým prítomný angioneurotický edém tváre a hladiny C-1 esterázy boli normálne. Angioneurotický edém bol diagnostikovaný metódami vrátane CT vyšetrenia brucha, alebo ultrazvukom alebo počas chirurgického výkonu, pričom symptómy ustúpili po zastavení liečby ACE inhibítorom. Angioneurotický edém čreva má byť zahrnutý v diferenciálnej diagnostike u pacientov užívajúcich ACE inhibítory, ktorí majú bolesti brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika vzniku angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak 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 užívanie ACE inhibítorov s NEP inhibítormi (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 dýchania 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 ACE inhibítory, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Existujú izolované hlásenia o pacientoch, ktorí mali pretrvávajúce, život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie počas užívania ACE inhibítorov pri súčasnej desenzibilizačnej liečbe jedom blanokrídneho hmyzu (včelí, osí jed). ACE inhibítory sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov, ktorí dostávajú desenzibilizačnú liečbu a liečbe ACE inhibítorom sa má 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 LDL aferézy

Zriedkavo mali pacienti užívajúci ACE inhibítory počas LDL – aferézy s dextransom sulfátu život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítorom pred každou aferézou.

Pacienti na hemodialýze

Anafylaktoidné reakcie sa zaznamenali u pacientov dialyzovaných s použitím membrán s vysokým prietokom (napr. AN 69®) a ktorí súčasne užívali ACE inhibítory. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačných membrán alebo inej triedy antihypertenzív.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom 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 monoterapie ACE inhibítorom nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú mať liečbu zmenenú na alternatívnu antihypertenzívnu 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).

V súvislosti s indapamidom

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže progredovať do hepatálnej kómy. V takomto prípade sa má podávanie diuretika ihneď ukončiť.

Fotosenzitivita

V súvislosti s tiazidmi a diuretikami príbuznými tiazidom boli zaznamenané prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa fotosenzitívna reakcia objaví počas liečby, odporúča sa liečbu zastaviť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za nevyhnutné, odporúča sa oblasti exponované slnku alebo umelému UVA žiareniu chrániť.

Upozornenia pri užívaní

Časté 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 predchádzajúceho zjavného poškodenia obličiek a u ktorých vyšetrenia prietoku obličiek ukazujú funkčnú renálnu insuficienciu, sa má liečba zastaviť a prípadne znova začať s nízkou dávkou alebo len s 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.

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

Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov

V prítomnosti 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. Významná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. 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 s renálnym zlyhaním. Tak ako aj u iných antihypertenzív v kombinácii s diuretikom, aj tu je potrebné vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických hladín draslíka.

V súvislosti s perindoprilom

Kašeľ

S užívaním inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu bol zaznamenaný suchý kašeľ. Charakteristický je svojim pretrvávaním a vymiznutím po vysadení. V prípade takéhoto príznaku je potrebné zobrať do úvahy iatrogénnu etiológiu. Ak je aj naďalej výhodné predpísanie inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu, môže sa zväziť 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 obmedzením 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 môže byť na začiatku akútna, aj keď je to zriedkavé a s variabilným časom nástupu. V takýchto prípadoch sa má liečba začať nižšou dávkou a má sa postupne zvyšovať.

Staršie osoby

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 začiatku 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 Perindocombi 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 insuficiencie, ktorá ustúpila po ukončení liečby.

Srdcové zlyhávajúce/závažná srdcová nedostatočnosť

U pacientov s ťažkou srdcovou insuficienciou (stupeň IV) sa má liečba začať pod lekárskej dohľadom so zníženou úvodnou dávkou. Liečba beta-blokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá prerušiť: inhibítor ACE sa má pridať k betablokátoru.

Diabetickí pacienti

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekárskej dohľadom so zníženou začiatkovou dávkou. U diabetických pacientov v minulosti liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom majú byť dôkladne monitorované hladiny glykémie, hlavne počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako aj iné inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, aj perindopril je očividne menej účinný pri znižovaní tlaku krvi u ľudí čiernej rasy, než u iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii stavov s nízkou hladinou renínu u hypertenznej populácie pacientov čiernej rasy.

Chirurgické výkony/anestézia

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môžu vyvolať hypotenziu v prípade anestézie, hlavne ak podávané anestetikum je 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 žltackou a progreduje do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Ak sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory vyvinie žltacka alebo sa u nich zvýšia pečeňové enzýmy, liečba ACE inhibítorom sa má prerušiť a pacient sa má primerane sledovať lekárom (pozri časť 4.8).

Hyperkaliémia

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu; ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú 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. heparíny, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol, iné inhibítory ACE, blokátory receptorov angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako 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 poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu 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 inhibítory a majú byť monitorované sérové hladiny draslíka a funkcia

obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

V súvislosti s indapamidom

Rovnováha vody a elektrolytov

Hladiny sodíka

Tieto majú byť skontrolované pred začatím liečby, potom v pravidelných intervaloch. Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť ešte častejšie u starších a u cirhotických pacientov (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

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku zníženia hladín draslíka ($< 3,4$ mmol/l) sa má zabrániť u niektorých vysoko rizikových skupín, ako sú starší pacienti a/alebo podvyživené osoby, užívatelia viacerých liekov súbežne alebo nie, cirhotickí pacienti s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so srdcovým zlyhávaním.

V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu kardioglykozidov a riziko vzniku porúch rytmu. Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, tak ako bradykardia, pôsobí ako faktor, ktorý podporuje vznik závažných porúch rytmu, obzvlášť torsades de pointes, ktoré môžu byť fatálne.

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

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 prístitých teliesok liečba zastaviť.

Hladiny horčíka

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

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 μ mol/l u dospelých).

U starších osôb sa má hodnota plazmatickej hladiny kreatinínu upraviť tak, aby zohľadnila vek,

hmotnosť a pohlavie pacienta podľa Cockcroftovho vzorca:

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

pričom je: vek vyjadrený v rokoch,

telesná hmotnosť v kg,

hladina plazmatického kreatinínu v mikromoloch na liter.

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

Hypovolémia, ktorá je dôsledkom straty vody a sodíka vyvolanej 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.

Choroidálny výpotok, akútna krátkozrakosť a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom:

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, ktorá vedie k choroidálnemu výpotku s poruchou zorného poľa, prechodnou krátkozrakosťou a akútnym glaukómom s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie príjmu liekov. Ak vnútroočný tlak zostane nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamid alebo penicilín.

Športovci

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

Pomocná látka

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, glukózo-galaktózovej malabsorpcie, celkového deficitu laktázy nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Časté pri perindopriľe a indapamide

Súbežné používanie sa neodporúča

- **Lítium:** reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií lítia a toxicity bolo zaznamenané počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi. Užívanie perindopriľu 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 časť 4.4).

Súbežné používanie, ktoré vyžaduje špeciálnu starostlivosť

- **Baklofen:** Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorovať krvný tlak a v prípade potreby prispôbiť dávku antihypertenzíva.
- **Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň):** keď sa ACE inhibítory podávajú zároveň s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. s kyselinou acetylsalicylovou v dávkovacej schéme pre protizápalový účinok, s inhibítormi COX-2 a s neselektívnymi antiflogistikami), môže sa vyskytnúť oslabenie antihypertenzívneho účinku. Súbežné užívanie ACE inhibítorov a nesteroidných antiflogistík môže viesť ku zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšeniu draslíka v sére, hlavne u pacientov s už predtým prítomnou zlou funkciou obličiek. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, hlavne u starších osôb. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a je potrebné zvážiť aj monitorovanie obličkových funkcií po začatí takejto súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Súbežné používanie, ktoré vyžaduje určitú opatrnosť

- Antidepresíva podobné imipramínu (tricyklické), neuroleptiká: zvýšený antihypertenzívny účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

V súvislosti s perindoprilom

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, 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 sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 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, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

- Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych medziach, u niektorých pacientov liečených Perindocombi sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, blokátory receptorov 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 liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Perindocombi s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

- **Aliskiren:** 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 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 použitie, ktoré sa neodporúča

- **Aliskiren:** 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 receptoru angiotenzínu:** V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov s diagnostikovanou aterosklerózou, srdcovým zlyháváním alebo diabetom s poškodením koncových orgánov, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptoru angiotenzínu spojená s častejším výskytom hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva systému renín-angiotenzín-aldosterón samostatne. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a blokátora receptoru 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 zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).
 - **Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid...), draslík (solí):** Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je súbežné použitie napriek tomu indikované, majú sa používať s opatnosťou a s častým monitorovaním draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu v prípade srdcového zlyhávania pozri časť „Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť“.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

- **Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce lieky):** Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetických liekov (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) 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.
- **Diuretiká nešetriace draslík:** Pacienti užívajúci diuretiká a najmä tí s depléciou objemu a/alebo soli, môžu zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku a 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 nasadené, alebo sa musí inhibítor ACE začať podávať v nízkej dávke a postupne zvyšovať.
V prípade kongestívneho srdcového zlyhávania liečeného diuretikami sa má liečba inhibítorom ACE začať veľmi nízkou dávkou, 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 a spironolaktónom v dávkach medzi 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 nedodržania 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.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť

- **Antihypertenzíva a vazodilatanciá:** Súbežné použitie týchto liekov môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie 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 inhibítormi ACE môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).
- **Anestetiká:** Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík (pozri časť 4.4).
- **Sympatomimetiká:** Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.
- **Zlato:** nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (nátriumaurotiomalát) a súbežne inhibítormi ACE vrátane perindoprilu.

Súvisiace s indapamidom

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

- **Lieky vyvolávajúce torsades de pointes**
Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi torsades de pointes, ako sú okrem iného:
 - antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid), -
 - antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol),
 - niektoré antipsychotiká
fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
benzamidyl (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol),
iné antipsychotiká (napr. pimozid)
 - iné látky (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, vinkamín i.v., metadón, astemizol, terfenadín).
- Prevenca nízkyh hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu.
- **Lieky znižujúce hladiny draslíka:** amfotericín B (i.v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva: Zvýšené riziko nízkyh hladín draslíka (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava; zvláštna pozornosť je potrebná v prípade liečby náprstníkovými glykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.
- **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:** súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť

- **Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén):** Aj keď racionálne kombinácie sú pre niektorých pacientov prospešné, môže sa stále vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov s renálnym zlyhaním alebo diabetom). Má sa monitorovať draslík v sére a EKG a pokiaľ je potrebné, liečba sa má prehodnotiť.
- **Metformín:** Laktátová acidóza vyvolaná metformínom, spôsobená možnou funkčnou renálnou insuficienciou súvisiacou s diuretikami a najmä so sľučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 mikromol/l) u mužov a 12 mg/l (110 mikromol/l) u žien.
- **Jódované kontrastné látky:** V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko vzniku akútnej renálnej insuficiencie, najmä ak sú použité vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej zlúčeniny sa má vykonať rehydratácia.
- **Vápnik (solí):** Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.
- **Cyklosporín, takrolimus:** Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, aj pri stavoch bez deplécie solí a vody.
- **Kortikosteroidy, tetrakozaktid (podávaný systémovo):** Redukcia anytihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

So zreteľom na účinky jednotlivých zložiek tejto kombinácie lieku na graviditu a laktáciu:

Perindocombi sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity.

Perindocombi je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Perindocombi sa neodporúča počas laktácie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť užívanie Perindocombi, pričom teba vziať do úvahy dôležitosť tejto liečby pre matku.

Gravidita

V súvislosti s perindoprilom

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli jednoznačné, avšak malé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie liečby ACE inhibítorom nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu 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 alternatívna liečba.

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, hypotenzia, hyperkaliémiu). (pozri časť 5.3). Ak k expozícii ACE inhibítora došlo od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť starostlivo sledované kvôli novej hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

V súvislosti s indapamidom

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobé vystavenie účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny tok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

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

Dojčenie

Užívanie Perindocombi počas dojčenia sa neodporúča.

Súvisiace s perindoprilom

Pretože nie sú k dispozícii informácie týkajúce sa použitia perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a vhodnejšia je alternatívna liečba s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Súvisiace s indapamidom

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do materského mlieka u ľudí. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Indapamid je veľmi podobný tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom, alebo až potlačením vylučovania mlieka. Užívanie indapamidu počas dojčenia sa neodporúča.

Fertilita

Spoločné pre perindopril a indapamid

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Obe liečivá, samostatne alebo v kombinácii v lieku Perindocombi, 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 iným antihypertenzívom.

Výsledkom toho je to, že schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť narušená.

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 Perindocombi má hypokaliémiu (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

Najčastejšie pozorované hlásené nežiaduce účinky sú:

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

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických skúšaní a/alebo postmarketingového používania a sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

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

Trieda orgánových systémov 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 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)	Zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	-	Časté
	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
	Hypochlorémia	-	Zriedkavé
	Hypomagneziémia	-	Zriedkavé
	Hyperkalciémia	-	Veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	Zmenená nálada	Menej časté	-
	Porucha spánku	Menej časté	-
	Depresia	Menej časté*	-
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté	-
	Bolesť hlavy	Časté	Zriedkavé
	Parestézia	Časté	Zriedkavé
	Dysgeúzia	Časté	-
	Somnolencia	Menej časté*	-
	Synkopa	Menej časté*	Neznáme
	Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku výraznej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	Neznáme
Poruchy oka	Porucha zraku	Časté	Neznáme
	Akútna myopia (pozri časť 4.4)	-	Neznáme
	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	Neznáme
	Choroidálna efúzia	-	Neznáme
	Rozmazané videnie	-	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 a atriálnej fibrilácie)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku výraznej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne smrteľné) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme
Poruchy ciev	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	Časté	Veľmi zriedkavé
	Vaskulitída	Menej časté*	-
	Začervenanie	Zriedkavé	-
	Raynaudov fenomén	Neznáme	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ (pozri časť 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospazmus	Menej časté	-
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté	-
	Zápcha	Časté	Zriedkavé
	Hnačka	Časté	-
	Dyspepsia	Časté	-
	Nauzea	Časté	Zriedkavé
	Vracanie	Časté	Menej časté
	Suchosť v ústach	Menej časté	Zriedkavé
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene 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	-
	Makulo-papulárna vyrážka	-	Časté
	Žihľavka (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Angioedém (pozri časť 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 spazmy	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	Zlyhanie obličiek	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Akútne obličkové zlyhanie	Zriedkavé	-
	Anúria/Oligúria	Zriedkavé*	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna 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 urey v krvi	Menej časté*	-
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Menej časté*	-
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Zriedkavé	-
	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov	Zriedkavé	Neznáme
	Znížený hemoglobín a znížený hematokrit (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 časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*	-

*Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní nežiaducich účinkov 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

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom v prípade predávkovania je hypotenzia, niekedy sprevádzaná nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratmi, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá môže prejsť až 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 použitého lieku (liekov) výplachom žalúdka a/alebo podania aktívneho uhlia, potom z obnovenia rovnováhy tekutín a elektrolytov v špecializovanom centre, 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

Perindocombi je kombinácia erbumínovej soli perindoprilu, inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu a indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika. Jeho farmakologické vlastnosti vychádzajú z vlastností každej tejto zložky branej oddelene, ako aj z aditívneho synergického účinku pri kombinácii týchto dvoch liekov.

Mechanizmus účinku

V súvislosti s Perindocombi

Perindocombi vytvára aditívnu synergiu antihypertenzívnych účinkov dvoch zložiek.

V súvislosti 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.

Antihypertenzívny 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 pľniacich 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.

V súvislosti 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 antihypertenzívny účinok.

Farmakodynamické účinky

V súvislosti s Perindocombi

U pacientov s hypertenziou, bez ohľadu na vek, vykazuje Perindocombi od dávky závislý, antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu i v stojí. Tento antihypertenzný účinok trvá 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako jeden mesiac bez tachyfyaxie; ukončenie liečby nevedie k rebound efektu. Počas klinických štúdií súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu malo synergický antihypertenzný účinok, ktorý sa vzťahoval ku každému lieku podávanému samostatne.

Účinok kombinácie nízkych dávok Perindocombi 2 mg/0,625 mg na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa neskúmal.

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá, aktívne kontrolovaná štúdia hodnotila účinok kombinácie perindopril/indapamid v porovnaní s monoterapiou enalaprilom, na základe echokardiografického hodnotenia hypertrofie ľavej komory.

V štúdiu PICXEL boli pacienti s hypertenziou a s hypertrofiou ľavej komory (definovanou ako index masy ľavej komory srdca (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mužov a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žien) randomizovaní buď na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne po dobu 1 roku liečby. Dávka bola prispôbená podľa kontroly krvného tlaku, perindopril až na 8 mg a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou perindopril 2 mg/indapamid 0,625mg (v porovnaní s 20 % s enalaprilom 10 mg).

Na konci liečby sa LVMI podstatnejšie znížil v skupine perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) než v skupine s enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$) vo všetkých populáciách randomizovaných pacientov. Rozdiel medzi skupinami v zmene LVMI bol $-8,3$ (95 % CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepší účinok na LVMI sa dosiahol vyššími dávkami kombinácie perindopril/indapamid ako tými, ktoré sú registrované pre Perindocombi 2 mg/0,625 mg a Perindocombi 4 mg/1,25 mg.

Čo sa týka krvného tlaku, boli zistené priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii $-5,8 \text{ mmHg}$ (95 % CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) pre systolický krvný tlak a $-2,3 \text{ mmHg}$ (95 % CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) pre diastolický krvný tlak, a to v prospech skupiny s perindoprilom/indapamidom.

V súvislosti s perindoprilom

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: pri miernej až stredne závažnej alebo závažnej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku sa pozoruje v ľahu i v stojí. Antihypertenzný účinok po jednotlivé dávke je maximálny medzi 4. až 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín.

Stupeň reziduálnej blokády angiotenzín-konvertujúceho enzýmu je po 24 hodinách vysoký, približne 80 %.

U pacientov, ktorí reagujú na liečbu, sa normálny krvný tlak dosiahne po jednom mesiaci a udrží sa bez tachyfyaxie.

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

V súvislosti s indapamidom

Indapamid, ako monoterapia, má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzný účinok je úmerný zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriol.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plató, kým nežiaduce účinky sa ďalej 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 sacharidov, ani u diabetických hypertenzných pacientov.

Údaje z klinického skúšania 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.

Inhibitory 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 placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrické použitie

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre použitie Perindocombi u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V súvislosti s Perindocombi

Súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu v porovnaní s ich oddeleným podávaním, nemení ich farmakokinetické vlastnosti.

V súvislosti s perindoprilom

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Keďže použitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindopril sa má užívať 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 %, hlavne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Biotransformácia

Perindopril je prodrug. 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 plazmatickou expozíciou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poškodenia (klírens

kreatinínu).

V prípade dialýzy

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Cirhóza

Kinetika perindoprilu je zmenená u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej 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).

V súvislosti s indapamidom

Absorpcia

Indapamid sa absorbuje z tráviaceho traktu rýchlo a úplne.

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 renálnou insuficienciou nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindocombi má oproti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. Nezdá sa však, že sú renálne prejavy u potkanov potenciované. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a u potkanov sa zdajú byť zvýšené toxické účinky na matku (v porovnaní s 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 či karcinogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu alebo teratogenitu a fertilita nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza (E460i)

hydrofóbny koloidný oxid kremičitý, bezvodý

stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Perindocombi 2 mg/0,625 mg
Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Perindocombi 4 mg/1,25 mg
Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú zabalené v PA-ALU-PVC/ALU blistroch.
Veľkosti balenia: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 alebo 500 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Perindocombi 2 mg/0,625 mg: 58/0337/08-S
Perindocombi 4 mg/1,25 mg: 58/0338/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. augusta 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025