

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2 mg/0,625 mg

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 58,47 mg monohydrátu laktózy.

4 mg/1,25 mg

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 58,47 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

2 mg/0,625 mg: Biele podlhovasto tvarované tablety s vyrazeným „P“ a „I“ z každej strany deliacej ryhy na jednej strane a deliaca ryha na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4 mg/1,25 mg: Biele podlhovasto tvarované tablety s vyrazeným „P“ a „I“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným perindoprilom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Cesta podania: Perorálne použitie.

Odporúča sa užívať jednu tabletu Perindostadu Kombi 2 mg/0,625 mg denne, prednostne ráno pred jedlom. Dávka sa má upraviť podľa profilu pacienta a reakcie krvného tlaku. Ak krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, dávku možno zvýšiť na jednu tabletu Perindostadu Kombi 4 mg/1,25 mg denne.

Ak je to klinicky vhodné, možno zväžiť priamu zmenu z monoterapie perindoprilom na jednu tabletu Perindostad Kombi. Môže byť potrebná individuálna titrácia jednotlivých zložiek.

Osobitné populácie

Starší ľudia (pozri časť 4.4)

Liečba sa má začať dávkou 2 mg/0,625 mg denne s ohľadom na reakciu krvného tlaku a renálnu funkciu.

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 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 až 60 ml/min) sa odporúča začať liečbu vhodnou dávkou voľnej kombinácie. U pacientov s klírensom kreatinínu vyšším alebo rovnajúcim sa 60 ml/min nie je potrebná úprava dávky. Zvyčajné lekárske sledovanie bude zahŕňať časté sledovanie hladín kreatinínu a draslíka.

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4)

Pri ťažkej poruche funkcie pečene je liečba kontraindikovaná.

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

Pediatrická populácia

Perindostad Kombi sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, keďže bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich, samotného alebo v kombinácii, nebola stanovená.

4.3 Kontraindikácie

Užívanie Perindostadu Kombi je kontraindikované u pacientov s:

- Precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súvisiace s perindoprilom:

- Precitlivosť na perindopril alebo na ktorúkoľvek ACE inhibítory.
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom.
- Hereditárny/idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Perindostadu Kombi s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Perindostadom Kombi sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

Súvisiace s indapamidom:

- Precitlivosť na indapamid alebo na ktorúkoľvek iné sulfónamidy.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min).
- Hepatálna encefalopatia
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Hypokaliémia
- Tento liek sa spravidla neodporúča v kombinácii s liekmi bez antiarytmických účinkov vyvolávajúcimi *torsades de pointes* (pozri časť 4.5).
- Laktácia (pozri časť 4.6).

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Spoločné pre perindopril a indapamid

Lítium:

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

Súvisiace s perindoprilom:

Riziko neutropénie/agranulocytózy u pacientov so zníženou imunitou:

Zdá sa, že riziko neutropénie súvisí s dávkou a typom a je závislé od klinického stavu pacienta.

U nekomplikovaných pacientov sa pozoruje zriedkavo, ale môže sa vyskytnúť u pacientov s určitým stupňom poruchy funkcie obličiek, ak je spojené s ochorením cievneho kolagénu, napr. pri systémovom lupuse erythematosus, sklerodermii a pri liečbe imunosupresívami. Po ukončení liečby ACE inhibítormi je reverzibilná.

Najlepším spôsobom, ako predchádzať vzniku týchto javov sa zdá byť striktné dodržiavanie vopred stanovenej dávky. Avšak, ak sa tomuto typu pacientov podáva inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, má sa starostlivo vyhodnotiť pomer rizika/prospechu.

Precitlivosť/angioedém (Quinckeho edém)

U pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane perindoprilu sa zriedkavo hlásil angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. V takýchto prípadoch sa má liečba perindoprilom ihneď ukončiť a pacient sa má monitorovať, kým edém neustúpi. V tých prípadoch, keď je edém ohraničený na tvár a pery, edém obvykle ustúpi bez liečby, aj keď podanie antihistaminík môže byť užitočné na zmiernenie príznakov.

Angioedém spojený s edémom laryngu môže spôsobiť smrť. Postihnutie jazyka, hlasiviek alebo hrtana môže viesť k obštrukcii dýchacích ciest. Rýchlo sa má podať subkutánna injekcia adrenalínu v riedení 1:1 000 (0,3 až 0,5 ml) a majú sa vykonať iné vhodné opatrenia.

U týchto pacientov sa potom nemá uvažovať o predpísaní inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (pozri časť 4.3).

U pacientov s predchádzajúcim výskytom Quinckeho edému, ktorý sa nespájal s užívaním inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu, je pri užívaní inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu zvýšené riziko vzniku Quinckeho edému.

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

Súbežné užívanie inhibítormi ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítormi ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Ojedinelé hlásenia sa týkali pacientov s predĺženými, život ohrozujúcimi anafylaktoidnými reakciami počas liečby ACE inhibítormi v čase desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlivcov (včely, osy).

U alergických pacientov na desenzibilizačnej liečbe sa majú ACE inhibítormi používať s opatrnosťou a má sa vyhnúť ich podávaniu pacientom liečeným imunoterapiou jedom. Avšak u pacientov, ktorí vyžadujú liečbu ACE inhibítormi aj desenzibilizáciu, sa dá týmto reakciám predísť prechodným prerušením liečby ACE inhibítormi najmenej 24 hodín pred liečbou.

Pacienti liečení hemodialýzou: Anafylaktoidné reakcie počas expozície dialyzačnej membrány
Hlásenia predĺžených, život-ohrozujúcich anafylaktoidných reakcií sa týkali pacientov, ktorí užívali ACE inhibítory počas dialýzy s vysokoprietokovými membránami alebo počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou s adsorpciou dextrasulfátom. U týchto pacientov je potrebné vyhýbať sa liečbe ACE inhibítormi. Avšak u pacientov vyžadujúcich liečbu ACE inhibítormi aj LDL aferézu, sa dá týmto reakciám predísť prechodným prerušením liečby ACE inhibítormi najmenej 24 hodín pred liečbou.

Draslík šetriace diuretiká, draselné soli:

Kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich diuretik, draselných solí sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Gravidita

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie 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. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Súvisiace s indapamidom:

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom podobné diuretiká spôsobiť hepatálnu encefalopatiu. Ak vznikne, liečba liekmi s obsahom diuretik sa má okamžite ukončiť.

Sultoprid:

Kombinácia indapamidu a sultopridu sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

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

Osobitné upozornenia pri užívaní

Súvisiace s Perindostadom Kombi

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov

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

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

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie izotonického roztoku.

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

Hladiny draslíka

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

Súvisiace s perindoprilom:

Kašeľ

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

Deti:

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

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

U pacientov s nízkym tlakom krvi na začiatku liečby, v prípadoch zúženia renálnej artérie, pri kongestívnom zlyhaní srdca alebo cirhóze pečene s edémom a ascitom sa najmä počas výraznej deplécie vody a elektrolytov (prísna diéta s vynechaním sodíka alebo dlhodobá diuretická liečba) pozorovala výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón.

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

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

Starší ľudia:

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

Pacienti s diagnostikovanou aterosklerózou:

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

Renovaskulárna hypertenzia

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

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

Ostatné rizikové populácie:

U pacientov s ťažkým zlyhaním srdca (stupeň IV) alebo u pacientov s diabetom mellitus závislým od inzulínu (samovoľný sklon ku zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekárskej dohľadom zníženou začiatočnou dávkou. U pacientov s hypertenziou a koronárnou insuficienciou sa liečba betablokátormi nemá ukončiť: ACE inhibítor sa má pridať k betablokátoru.

Anémia

Anémia sa pozorovala u pacientov po transplantácii obličky alebo u pacientov liečených hemodialýzou. Pokles hladín hemoglobínu je výraznejší, ak boli začiatočné hladiny hemoglobínu vysoké. Nezdá sa, že by tento účinok závisel od dávky, ale môže súvisieť s mechanizmom účinku inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu.

Toto zníženie hemoglobínu je mierne, vyskytuje sa v priebehu 1 až 6 mesiacov a potom zostáva stabilné. Po ukončení liečby je reverzibilné. Liečba môže pokračovať za pravidelného hematologického testovania.

Operácie

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

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

Aortálna stenóza/hypetrofická kardiomyopatia

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

Zlyhanie pečene

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

Hladiny draslíka v sére

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Súvisiace s indapamidom

Vodná a elektrolytová rovnováha

Hladiny sodíka

Hladiny sa majú vyšetriť pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch. Liečba každým diuretikom môže spôsobiť pokles hladín sodíka, čo môže mať závažné následky. Zníženie hladín sodíka môže byť na začiatku asymptomatické, a preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie starších pacientov a pacientov s cirhózou pečene má byť častejšie (pozri časť 4.8 a 4.9).

Draslík v plazme

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

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

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

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

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

Horčičík v plazme

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

Hladiny vápnika

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

Glukóza v krvi

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

Kyselina močová

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

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

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

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

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

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

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

Športovci

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

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s Perindostadom Kombi

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Lítium

Počas súbežného podávania lítia a ACE inhibítorov sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Súbežné používanie tiazidových diuretík môže ďalej zvýšiť hladiny lítia a zvýšiť riziko toxicity lítia v súvislosti s ACE inhibítormi. Požívanie perindoprilu v kombinácii s indapamidom s lítiom sa neodporúča, avšak ak je kombinácia potrebná, má sa zabezpečiť starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére (pozri časť 4.4).

Kombinácie, ktoré vyžadujú špeciálnu pozornosť

Baklofén

Súbežná liečba antihypertenzívami s baklofénom pravdepodobne spôsobí hypotenziu; dávka Perindostadu Kombi sa má adekvátne prispôbiť a odporúča sa časté sledovanie tlaku krvi a funkcie obličiek.

Nesteroidné protizápalové lieky (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach): u niektorých pacientov môže užívanie nesteroidných protizápalových liekov znížiť diuretické, nátriuretické a antihypertenzné účinky. U starších pacientov a u pacientov, ktorí môžu byť dehydratovaní, existuje riziko akútneho zlyhania obličiek, a preto sa na začiatku liečby odporúča sledovanie funkcie obličiek. Pacienti sa majú dostatočne hydratovať.

Kombinácie, ktoré vyžadujú určitú pozornosť

Imipramínu podobné antidepresíva (tricyklické), neuroleptiká

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

Kortikosteroidy, tetrakozaktid

Zníženie antihypertenzného účinku (retencia soli a vody spôsobená kortikosteroidmi).

Iné antihypertenzíva: užívanie iných antihypertenzív s perindoprilom/indapamidom môže viesť k prídavnému účinku na zníženie tlaku krvi.

Súvisiace s perindoprilom

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

Kombinácie, ktoré sú kontraindikované

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík:

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako sú trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a často sledovať hladiny draslíka v sére.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Kombinácie, ktoré vyžadujú špeciálnu pozornosť

Antidiabetiká (inzulín, hypoglykemické sulfónamidy): Hlásené v súvislosti s užívaním kaptoprilu a enalaprilu.

Užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu môže zvýšiť hypoglykemický účinok u diabetikov liečených inzulínom alebo hypoglykemickými sulfónamidmi. Sklon k hypoglykemickým príhodám je veľmi zriedkavý (zlepšenie glukózovej tolerancie s následným znížením potreby inzulínu).

Kombinácie, ktoré vyžadujú určitú pozornosť

Anestetiká

ACE inhibítory môžu zvýšiť hypotenzné účinky niektorých anestetických liekov. V tomto čase je preto potrebné sa vyhnúť užívaniu kombinácie perindoprilu/indapamidu.

Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid

Súbežné užívanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie.

Diuretiká (tiazidové alebo slučkové diuretiká): Ak sa začína liečba perindoprilom, predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k deplécii objemu a riziku vzniku hypotenzie.

Cyklosporín:

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

Heparín:

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

Súvisiace s indapamidom:

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Sultoprid: Zvýšenie rizika komorovej arytmie, najmä *torsades de pointes* (hypokaliémia podporuje vznik tohto nežiaduceho účinku) (pozri časť 4.4).

Kombinácie, ktoré vyžadujú špeciálnu pozornosť

Lieky indukujúce *torsades de pointes*: Vzhľadom na riziko hypokaliémie sa má indapamid užívať s opatrnosťou, ak sa podáva spolu s liekmi, ktoré spôsobujú *torsades de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); antiarytmiká triedy III (amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); niektoré neuroleptiká (chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (amisulprid, sulpirid, tiaprid), butyrofenóny (droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (pimozid); iné liečivá ako bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, i.v. vinkamín, metadón, astemizol, terfenadín. Je potrebné predísť nízkym hladinám draslíka a, ak je to potrebné, ich úprava: monitorovanie QT intervalu.

Lieky na zníženie hladiny draslíka: amfotericín B (intravenózne), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakosaktid, stimulačné laxatíva
Zvýšené riziko nízkych hladín draslíka (prídavný účinok).

Sledovanie hladín draslíka a ich korekcia, ak je to potrebné; v prípade liečby srdcovými glykozidmi je potrebná osobitná pozornosť. 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.

Kombinácie, ktoré vyžadujú určitú pozornosť

Metformín

Metformín môže spôsobiť prípadnú poruchu funkcie obličiek, ktorá môže viesť k laktátovej acidóze. V spojení s diuretikami a najmä so slučkovými diuretikami.

Ak hladiny kreatinínu v plazme prekročia 15 mg/l (135 mikromol/l) u mužov a 12 mg/l (100 mikromol/l) u žien, neužívajte metformín.

Jódované kontrastné látky

V prípadoch dehydratácie spôsobených diuretikami je zvýšené riziko akútnej renálnej insuficiencie, najmä keď sa používajú vysoké dávky jódovanej kontrastnej látky. Pred podaním jódovanej zlúčeniny sa má zabezpečiť rehydratácia.

Vápnik (soli)

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

Cyklosporín

Riziko zvýšených hladín kreatinínu pri nezmenených cirkulujúcich hladinách cyklosporínu, dokonca aj bez deplécie soli a vody.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Gravidita

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

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

Keďže indapamid je chlórované sulfónamidové diuretikum, nesmie sa podávať tehotným ženám. Diuretiká sa nikdy nesmú podávať ako liečba fyziologických edémov v tehotenstve (ktoré preto nevyžadujú liečbu). Expozícia tiazidovým diuretikám počas tretieho trimestra môže viesť k zníženiu objemu plazmy u matky a k zníženiu uteroplacentárneho prietoku krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu s rizikom poškodenia rastu plodu.

Okrem toho po expozícii v blízkosti termínu sa u novorodencov hlásili ojedinelé prípady hypoglykémie a trombocytopenie.

Dojčenie

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

Indapamid je počas laktácie kontraindikovaný. Indapamid sa u ľudí vylučuje do materského mlieka. Tiazidové diuretiká sa počas dojčenia spájali so znížením až potlačením laktácie. Môže sa vyskytnúť hypersenzitivita na lieky odvodené od sulfónamidov, hypokaliémia a jadrový ikerus.

Keďže u dojčených detí môžu vzniknúť závažné nežiaduce účinky, je potrebné sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu, pričom je potrebné prihliadať na dôležitosť liečby pre matku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Perindostad Kombi má veľmi malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ani jedno z oboch liečiv neovplyvňuje bdelosť, ale u niektorých pacientov najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s inou antihypertenznou liečbou sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi. Výsledkom môže byť porucha schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Užívanie perindoprilu inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a vedie ku zníženiu strát draslíka spôsobených indapamidom. Približne u štyroch percent pacientov s liečbou Perindostadom Kombi sa môže vyskytnúť hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pri indapamide sú hypokaliémia, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u jedincov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Počas liečby perindoprilom/indapamidom sa pozorovali nasledovné nežiaduce účinky a rozdelili sa podľa týchto frekvencií:

Veľmi časté (>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).

Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: Hypokaliémia (pozri časť 4.4)
Menej časté: Hyponatriémia (pozri časť 4.4)
Zriedkavé: Hypochlorémia
Hypomagneziémia

Psychické poruchy

Menej časté: Depresia.

Poruchy ciev

Menej časté: Hypotenzia, buď ortostatická, alebo neortostatická.

Zriedkavé: Sčervenenie.

Neznáme: Raynaudov fenomén.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Trombocytopénia, leukopénia, agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia. Anémia (pozri časť 4.4) sa hlásila v súvislosti s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu za špecifických okolností (pacienti po transplantácii obličky, pacienti na hemodialyzačnej liečbe).

Poruchy nervového systému

Menej časté. Bolesť hlavy, asténia, pocit závratov, poruchy nálady a/alebo poruchy spánku, parestézia.

Poruchy oka

Neznáme: Choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: V súvislosti s užívaním inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa hlásil suchý kašeľ.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Zápcha, suchosť v ústach, nevoľnosť, bolesť v epigastriu, nechutenstvo, bolesti brucha, porucha chuti.

Veľmi zriedkavé: Pankreatitída, v prípade insuficiencie pečene je možný vznik hepatálnej encefalopatie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Reakcie z hypersenzitivity, najmä dermatologické u osôb s predispozíciou k alergickým astmatickým reakciám.

Makulopapulárny výsev, purpura, možné zhoršenie už predtým sa vyskytujúceho diseminovaného lupusu erythematosus.

Vyrážka.

Zriedkavé: Zhoršenie psoriázy

Veľmi zriedkavé: Angioedém (Quinckeho edém) (pozri časť 4.4)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: Kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Zriedkavé: Akútne zlyhanie obličiek, anúria / oligúria

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: Erektčná dysfunkcia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- Zvýšenie hladín kyseliny močovej a hladín glukózy počas liečby.
- Mierne zvýšenie močoviny a hladín kreatinínu v plazme, reverzibilné po ukončení liečby. Toto zvýšenie je častejšie v prípadoch zúženia renálnej artérie, arteriálnej hypertenzie liečenej diuretikami, renálnej insuficiencie.
- Zvýšené hladiny draslíka, zvyčajne prechodné.

Zriedkavé: zvýšené hladiny vápnika v plazme.

Opis vybraných 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

Najčastejším nežiaducim účinkom v prípade predávkovania je hypotenzia. Môže sa spájať s nasledujúcim:

Nevoľnosťou, vracaním, kŕčmi, ospalosťou, duševnou zmätenosťou, oligúriou, ktorá môže progredovať do anúrie (v dôsledku hypotenzie), poruchou rovnováhy elektrolytov (nízke hladiny sodíka a draslíka).

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

Ak dôjde k výraznej hypotenzii, môže sa liečiť uložením pacienta do polohy na chrbte so zníženou polohou hlavy. Ak je to potrebné môže sa podať i.v. infúzia izotonického fyziologického roztoku, alebo sa môže použiť akýkoľvek iný spôsob zväčšenia cirkulujúceho objemu.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina. ACE inhibítory a diuretiká
ATC kód: C09BA04

Perindostad Kombi je kombinácia terc-butylamónium-perindoprilu a indapamidu na liečbu esenciálnej hypertenzie u pacientov, ktorých tlak krvi nie je primerane kontrolovaný perindoprilom samostatne. Terc-butylamónium-perindoprilová soľ je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Indapamid je

chlórované sulfónamidové diuretikum. Jeho farmakologické vlastnosti sú odvodené od každej jeho zložky užívanej samostatne, ako aj od prídavného synergického účinku pri kombinácii týchto dvoch liečiv.

Farmakologický mechanizmus účinku

Perindostad Kombi má prídavné synergické antihypertenzné účinky oboch zložiek.

Súvisiace s perindoprilom

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

To vedie:

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

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

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

Perindopril znižuje prácu srdca:

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

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

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

Výsledky záťažových testov sa taktiež upravili.

Súvisiace s indapamidom

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

Charakteristiky antihypertenzného účinku

Súvisiace s Perindostadom Kombi

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

Súvisiace s perindoprilom

Perindopril je aktívny pri všetkých typoch hypertenzie: miernej až ťažkej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku sa pozorovalo v polohe ležmo a v stojí.

Antihypertenzná aktivita po jednej dávke je maximálna medzi 4.a 6. hodinou a zostáva rovnaká počas 24 hodín.

Po 24 hodinách je vysoký stupeň reziduálneho blokovania angiotenzín konvertujúceho enzýmu (80%).

U pacientov, ktorí dobre odpovedajú na liečbu, sa tlak krvi stabilizuje po prvom mesiaci bez akýchkoľvek prejavov tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nespôsobuje rebound efekt na hypertenziu.

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

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

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

Súvisiace s indapamidom

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

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

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

Navyše sa ukázalo, že indapamid nezávisle od trvania liečby u hypertenzných pacientov:

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

Súvisiace s perindoprilom:

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 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 inhibítorm 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s Perindostadom Kombi

Medzi farmakokinetickými vlastnosťami perindoprilu a súbežne podávaného indapamidu a farmakokinetikou pri samostatnom podávaní perindoprilu a indapamidu nie je žiaden významný rozdiel.

Súvisiace s perindoprilom

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

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

Keďže jedlo znižuje premenu na perindoprilát a tým biologickú dostupnosť, perindopril terc-butylamínu sa má perorálne užívať v jednej dávke za deň, ráno pred jedlom.

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

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

Perindoprilát sa vylučuje do moču a koncový polčas voľnej frakcie je približne 17 hodín, čo vedie k rovnovážnemu stavu v priebehu 4 dní.

Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších a taktiež u pacientov so zlyhaním srdca alebo obličiek. Pri renálnej insuficiencii je vhodná úprava dávky v závislosti od stupňa poruchy (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je rovný 70 ml/min.

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

Indapamid

Absorpcia

Indapamid sa rýchlo a úplne absorbuje z tráviaceho traktu.

Maximálna hladina v plazme ľudí sa dosiahne približne hodinu po perorálnom užití lieku. Väzba na bielkoviny plazmy je 79%.

Eliminácia

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

Osobitná populácia

Zlyhanie obličiek:

Farmakokinetika u pacientov so zlyhaním obličiek je nezmenená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky objavujú pri hladinách dávok, ktoré korešpondujú s veľmi vysokými hranicami bezpečnosti v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami. Predklinické štúdie uskutočnené s perindoprilom a indapamidom samostatne nepreukázali genotoxicitu, karcinogenitu alebo teratogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný oxid kremičitý
mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Pokiaľ liek ešte nebol otvorený, nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.
Po otvorení zataveného vrečka sa pretlačovacie pásy majú uchovávať v škatuľke pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v PVC/PVdC-hliníkových blistroch v ochranných hliníkových vrečkách vrátane vysušadla chrániaceho tablety pred vlhkosťou. Vysušadlo sa nesmie prehltnúť.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. augusta 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022