

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 oboch stranách, s plastickým „L“ na oboch stranách popri deliacej ryhe a hladké na opačnej strane.

Deliacia 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 oboch stranách, s plastickým „H“ na oboch 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 zväziť priamy prechod z monoterapie na Perindocombi.

Staršie osoby (pozri časť 4.4)

Liečba sa má začať normálnou dávkou jednej tablety Perindocombi denne.

Pacienti s poruchou 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.

Pacienti s poruchou 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 perindoprilbumín/indapamidu u pediatrickej populácie neboli doteraz stanovené. 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.
- Hereditárny/idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý alebo tretí trimester gravidity (pozri časť 4.4 a 4.6),
- Súbežné používanie Perindocombi s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované 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 sakubitriolom / valsartanom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu / valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

V súvislosti s indapamidom:

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

- Hypokaliémia.
- Vo všeobecnosti sa tento liek neodporúča v kombinácii s liekmi, ktoré nie sú antiarytmikami a môžu vyvolať *torsades de pointes* (pozri časť 4.5).
- Laktácia (pozri časť 4.6).

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:

Neutropénia/agranulocytóza:

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory 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).

Precitlivosť/angioneurotický edém:

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

Angioneurotický edém 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 inhibítor (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 inhibítormi. Angioneurotický edém čreva má byť zahrnutý v diferenciálnej diagnostike u pacientov užívajúcich ACE inhibítory, ktorí majú bolesti brucha.

Súbežné použitie ACE inhibítormi so sakubitrilom / valsartanom je kontraindikované kvôli zvýšenému riziku angioedému. Liečba sakubitrilom / valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu / valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie ACE inhibítormi s racecadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s alebo bez poškodenia dýchania) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racecadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom 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 inhibítormi 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 liečbu ACE inhibítormi 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 inhibítormi aspoň 24 hodín pred liečbou.

Anafylaktoidné reakcie počas LDL aferézy:

Zriedkavo mali pacienti užívajúci ACE inhibítory počas LDL – aferézy s dextránom sulfátu život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi 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 zväziť použitie iného typu dialyzačných membrán alebo inej triedy antihypertenzív.

Draslík šetriace diuretiká, soli draslíka:

Kombinácia perindoprilu a draslík–šetriacich diuretiká alebo solí draslíka sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Gravidita:

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie monoterapie ACE inhibítormi 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:

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a diuretiká príbuzné tiazidom vyvolať pečennú encefalopatiu. Ak k tomu dôjde, podávanie diuretika sa má okamžite 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 terapeutической 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 inhibítormi 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.

Pacienti so známou aterosklerózou:

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.

Ďalšie rizikové populácie pacientov:

U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (IV. stupňa) alebo u pacientov s diabetom mellitus závislým na inzulíne (spontánny sklon ku zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začínať pod lekárskej dohľadom so zníženou iniciálnou dávkou. Liečba betablokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá zastaviť: ACE inhibítor sa má pridať k betablokátoru.

Diabetickí pacienti:

U pacientov s diabetom, ktorí boli predtým liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, sa majú hladiny glykémie prísne kontrolovať, a to hlavne počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom.

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 žltáčkou a progreduje do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Ak sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory vyvinie žltáčka alebo sa u nich zvýšia pečeňové enzýmy, liečba ACE inhibítorom sa má prerušiť a pacient sa má primerane sledovať lekárom (pozri časť 4.8).

Draslík v sére:

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, sa pozorovalo zvýšenie sérového draslíka. Rizikové faktory pre rozvoj hyperkaliémie zahŕňajú rizikové faktory renálnej insuficiencie, zhoršenie renálnych funkcií, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, hypoaldosteronizmus interkurentné príhody, hlavne dehydratáciu, akútnu srdcovú dekompenzáciu, metabolickú acidózu. ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak u pacientov s poškodenou funkciou obličiek a / alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid) alebo pacienti užívajúci iné lieky spojené so zvýšením hladiny draslíka v sére. (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol tiež známy ako trimetoprim / sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov, môže sa vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

V súvislosti s indapamidom:

Rovnováha vody a elektrolytov:

Hladiny sodíka:

Hladiny sodíka sa majú vyšetriť pred začatím liečby a potom v pravidelných intervaloch. Liečba všetkými diuretikami môže spôsobiť pokles hladín sodíka, čo môže mať závažné následky. Pokles hladín sodíka môže byť na začiatku asymptomatický, a preto sú potrebné pravidelné kontrolné vyšetrenia. Vyšetrenia majú byť častejšie u starších osôb a u pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hladiny draslíka:

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je významným rizikom tiazidových diuretík a diuretík príbuzných tiazidom. Riziku vzniku zníženia hladín draslíka (< 3,4 mmol/l) sa má predísť u niektorých vysoko rizikových skupín pacientov, ako napríklad u starších osôb a/alebo podvyživených osôb a to aj v prípade, že užívajú alebo aj neužívajú viaceré lieky, u pacientov s cirhózou s edémami a ascítmi a u pacientov s ochorením koronárnych artérií a pacientov so srdcovým zlyhaním.

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

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

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

Ak sa zistia nízke hladiny draslíka, vyžaduje sa ich úprava.

Hladiny vápnika:

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

Glukóza v krvi:

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

Kyselina močová:

Pacienti s hyperurikémiou môžu mať zvýšený sklon ku záchvatom dny.

Funkcia obličiek a diuretiká:

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

U starších osôb sa má hodnota plazmatickej hladiny kreatinínu upraviť tak, aby zohľadnila vek, hmotnosť a pohlavie pacienta podľa Cockroftovho 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. Súbežné užívanie tiazidových diuretik môže ešte viac zvýšiť hladiny lítia a zvýšiť riziko toxicity, ktoré sú vyvolané ACE inhibítormi. Užívanie perindoprilu v kombinácii s indapamidom a s lítiom sa neodporúča, avšak ak sa takáto kombinácia považuje za nevyhnutnú, majú sa starostlivo monitorovať sérové hladiny lítia (pozri časť 4.4).

Súbežné používanie, ktoré vyžaduje špeciálnu starostlivosť:

- Baklofen: posilnenie antihypertenzívneho účinku. Monitorovanie tlaku krvi a funkcie obličiek a úprava dávky antihypertenzíva podľa potreby.
- Nesteroidné protizápalové lieky: keď sa ACE inhibítory podávajú zároveň s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. s kyselinou acetylosalicylovou 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).
- Kortikosteroidy, tetrakozaktid: zníženie antihypertenzívneho účinku (retencia soli a vody v dôsledku kortikosteroidov).
- Iné antihypertenzívne lieky: použitie iných antihypertenzívnych liekov s perindoprilom/indapamidom môže viesť k ďalšiemu poklesu tlaku krvi.

V súvislosti s perindoprilom:

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

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

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

Súbežné používanie sa neodporúča:

- Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík.
- Aj keď sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych medziach, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Je tiež potrebné postupovať opatrne, keď sa perindopril podáva súčasne s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim účinkuje ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súčasné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.
- 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).

Súbežné používanie, ktoré vyžaduje špeciálnu starostlivosť:

- Cyklosporín.

- Pri súčasnom užívaní ACE inhibítorov s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa sledovanie draslíka v sére.
- Heparín.
- Pri súčasnom užívaní ACE inhibítorov s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa sledovanie draslíka v sére.
- Antidiabetiká (inzulín, sulfónamidy s hypoglykemickým účinkom): hlásené boli s kaptoprilom a enalaprilom.
- Používanie inhibítorov angiotenzín konvertujúcho enzýmu môže zvýšiť hypoglykemizujúci účinok u diabetikov, ktorí dostávajú liečbu inzulínom alebo sulfónamidmi s hypoglykemickým účinkom. Vznik hypoglykemických epizód je veľmi zriedkavý (zlepšenie glukózovej tolerancie s následným poklesom potreby inzulínu).

Súbežné používanie, ktoré vyžaduje určitú opatrnosť:

- Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid: súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie.
- Anestetiká: ACE inhibítory môžu zvýšiť hypotenzívny účinok niektorých anestetík.
- Diuretiká (tiazidy alebo kľučkové diuretiká): predchádzajúca liečba vysokou dávkou diuretiká môže na začiatku liečby perindoprilom viesť ku objemovej deplécii a riziku hypotenzie.
- Zlato: nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo zaznamenané u pacientov na liečbe injekčným zlatom (aurotiomalátom sodným) a súbežnej liečbe ACE inhibítorom vrátane perindoprilu.

V súvislosti s indapamidom:

Súbežné používanie, ktoré vyžaduje špeciálnu starostlivosť:

- Lieky vyvolávajúce *torsades de pointes*:
- Kvôli riziku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatrnosťou pri liekoch, ktoré vyvolávajú *torsades de pointes*, ako sú napríklad antiarytmiká triedy IA (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid), antiarytmiká III. triedy (amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol), niektoré neuroleptiká (chlórpromazín, cyamemazín, levopromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrfenóny (droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (pimozid), iné látky ako sú bepridil, cisaprid, defemanil, intravenózne erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, intravenózne vinkamín, metadon, astemizol, terfenadín. Predchádzať nízkym hladinám draslíka, podľa potreby ich korigovať: monitorovať QT interval.
- Lieky znižujúce draslík: amfotericín B (intravenózne podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva: zvyšujú riziko nízkych hladín draslíka (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a podľa potreby ich úprava, zvláštnu pozornosť si vyžadujú prípady liečby srdcovými glykozidmi. Majú sa používať laxatíva, ktoré nemajú stimulačný účinok.
- Srdcové glykozidy: nízke hladiny draslíka posilňujú toxické účinky srdcových glykozidov. Majú sa monitorovať hladiny draslíka a EKG a podľa potreby sa má liečba znova prehodnotiť.

Súbežné používanie, ktoré vyžaduje určitú opatrnosť:

- Metformín: laktátová acidóza v dôsledku metformínu, vyvolaná pravdepodobne funkčnou renálnou insuficienciou v súvislosti s diuretikami, a to hlavne kľučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, keď plazmatické hladiny kreatinínu prevyšujú 15 mg/l (135 mikromol/l) u mužov a 12 mg/l (110 mikromol/l) u žien.
- Jódové kontrastné látky: v prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami existuje zvýšené riziko akútnej renálnej insuficiencie, hlavne keď sa používajú vysoké dávky jódových kontrastných látok. Pred podaním jódovej látky je potrebná rehydratácia.
- Vápnik (soli): riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženej eliminácie vápnika močom.
- Cyklosporín: riziko zvýšených hladín kreatinínu bez zmeny cirkulujúcich hladín cyklosporínu, a to aj v prípadoch, keď nie je prítomná deplécia solí a vody.

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 je kontraindikovaný 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, hypotenziu, 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 možnej hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

V súvislosti s indapamidom:

Prolongovaná expozícia tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem u matky ako aj utero-placentárny prietok krvi, čo môže vyvolať fetoplacentárnu ischémiu a retardáciu rastu. Okrem toho boli zaznamenané zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov, ak došlo ku expozícii pred pôrodom.

Dojčenie:

Perindocombi je počas laktácie kontraindikovaný.

V súvislosti s perindoprilom:

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

V súvislosti s indapamidom:

Indapamid prechádza do materského mlieka. Indapamid je príbuzný s tiazidovými diuretikami, ktoré sa spájajú počas dojčenia s poklesom alebo dokonca zastavením sekrécie mlieka. Môže sa objaviť precitlivosť na lieky odvodené od sulfónamidov, hypokaliémia a jadrový ikerus.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V súvislosti s perindoprilom, indapamidom a Perindocombi:

Ani tieto dve liečivá samostatne, ani kombinované v Perindocombi, neovplyvňujú bdelosť, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť rôzne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s iným antihypertenzným liekom.

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

4.8 Nežiaduce účinky

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).

Nasledovné nežiaduce účinky sa môžu pozorovať počas liečby a zaraďujú sa podľa nasledovnej 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 (nedajú sa posúdiť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi zriedkavé:

- Trombocytopénia, leukopénia/neutropénia, agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia.
- Anémia (pozri časť 4.4) bola zaznamenaná s inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu za špecifických okolností (pacienti, ktorí sú po transplantácii obličiek, pacienti podrobujúci sa hemodialýze).

Psychické poruchy:

Menej časté: poruchy nálady alebo spánku.

Poruchy nervového systému:

Časté: parestézia, bolesti hlavy, závrat, vertigo.

Veľmi zriedkavé: zmätenosť.

Neznáme: synkopa.

Poruchy oka:

Časté: poruchy videnia.

Neznáme: Choroidálny výpotok, akútna krátkozrakosť, akútny glaukóm s uzavretým uhlom.

Poruchy ucha a labyrintu:

Časté: tinnitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Veľmi zriedkavé: arytmia vrátane bradykardie, ventrikulárna tachykardia, atriálna fibrilácia, angína pectoris a infarkt myokardu pravdepodobne ako sekundárny jav pri nadmernej hypotenzii u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Neznáme: torsade de pointes (potenciálne smrteľné) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Poruchy ciev:

Časté: ortostatická alebo iná hypotenzia (pozri časť 4.4).

Neznáme: Raynaudov fenomén

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: S používaním inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu bol zaznamenaný suchý kašeľ. Je charakteristický pretrvávaním a jeho vymiznutím po ukončení liečby. Pri prítomnosti tohto symptómu je potrebné zobrať do úvahy iatrogénnu etiológiu. Dýchavičnosť.

Menej časté: bronchospazmus.

Veľmi zriedkavé: eozinofilná pneumónia, rinitída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: zápcha, sucho v ústach, nauzea, vracanie, bolesť brucha, poruchy chuti, dyspepsia, hnačka.

Veľmi zriedkavé: pankreatitída, intestinálny angioedém.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: hepatitída cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4).

Neznáme: V prípade hepatálnej insuficiencie existuje možnosť vyvolania hepatálnej encefalopatie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: vyrážka, svrbenie, makulopapulárny výsev.

Menej časté:

- angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana, urtikária (pozri časť 4.4).
- reakcie z precitlivenosti, hlavne dermatologické, u osôb s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie.
- purpura.

Možné je zhoršenie už prítomného akútneho diseminovaného lupusu erythematosus.

Zriedkavé: zhoršenie psoriázy

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm.

Boli zaznamenané prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.4)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: svalové kŕče.

Poruchy obličiek a močových ciest:

Menej časté: renálna insuficiencia.

Veľmi zriedkavé: akútne renálne zlyhanie.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: impotencia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: asténia.

Menej časté: potenie.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Neznáme:

- Predĺženie intervalu QT elektrokardiogramu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Zvýšenie hladín glukózy a hladín kyseliny močovej v krvi počas liečby.
- Mierne zvýšenie hladín močoviny a plazmatických hladín kreatinínu, reverzibilné po zastavení liečby. Toto zvýšenie je častejšie v prípade stenózy renálnej artérie, arteriálnej hypertenzie liečenej diuretikami, renálnej insuficiencie.

Zvýšené hodnoty pečenejých enzýmov.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Zriedkavé: hyperkalciémia.

Neznáme:

- Deplécia draslíka s obzvlášť závažným poklesom hladín draslíka u niektorých rizikových populácií (pozri časť 4.4).
- Zvýšené hladiny draslíka, zvyčajne prechodné.
- Hyponatriémia s hypovolémiou zodpovedná za dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu.

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

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom v prípade predávkovania je hypotenzia, ktorá je niekedy spojená s nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratmi, spavosťou, psychickou zmätenosťou a oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa objaviť poruchy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

Prvé opatrenia, ktoré je potrebné uskutočniť, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku (liekov) výplachom žalúdka a/alebo podania aktívneho uhlia, potom z obnovenia rovnováhy tekutín a elektrolytov v 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 cieвне 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 plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu,
- zvýšenie regionálneho prietoku krvi v svaloch.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

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.

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

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

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

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

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

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe 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.

V súvislosti s indapamidom:

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

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

Indapamid 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 indapamid u hypertenzných pacientov z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska:

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

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:

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

Perindopril je prekursor. 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.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj jeho biologickú dostupnosť, terc-butylamínová soľ perindoprilu sa má podávať perorálne v jednej dennej dávke ráno, pred jedlom. Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

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

Perindoprilát sa vylučuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

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

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

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

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:

Indapamid sa absorbuje z tráviaceho traktu rýchlo a úplne.

Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku. Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

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.

Farmakokinetika sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindocombi má proti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. Nezdá sa však, že sú renálne prejavy u potkanov potenciovane. 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 korešponujú s veľmi vysokými hranicami bezpečnosti.

Predklinické štúdie uskutočnené oddelene s perindoprilom a indapamidom nepotvrdili genotoxický, karcinogénny alebo teratogénny potenciál.

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
Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Perindocombi 4 mg/1,25 mg
Uchovávajú sa 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

11/2022