

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perinpa 8 mg/2,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum 6,676 mg odpovídající perindoprilum erbuminum 8 mg a indapamidum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 123,06 mg monohydrátu laktosy (odpovídající 116,91 mg laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá podlouhlá bikonvexní tableta s půlicí rýhou na jedné straně, druhá strana hladká. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Perinpa 8 mg/2,5 mg je určen k substituční léčbě esenciální hypertenze u pacientů stabilizovaných na perindoprilu a indapamidu, které jsou ve stejných dávkách podávány samostatně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Perinpa 8 mg/2,5 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem.

Starší pacienti (viz bod 4.4)

U starších pacientů musí být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta. Starší pacienti mohou být léčeni, pokud mají normální renální funkce a s ohledem na odpověď krevního tlaku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4)

V případě závažné nebo středně závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min) je léčba kontraindikována.

V běžné lékařské praxi se provádí častá kontrola kreatininu a draslíku.

Pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)

U závažné poruchy funkce jater je léčba kontraindikována.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Přípravek Perinpa není doporučen u dětí a dospívajících vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti perindoprilu.

Způsob podání

Perorální podání.

Tableta se polyká s dostatečným množstvím tekutiny (např. se sklenicí vody).

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:

- Hypersenzitivita na perindopril nebo jiné ACE inhibitory.
- Angioedém (Quinckeho edém) související s podáním ACE inhibitoru v anamnéze.
- Hereditární/idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání přípravku Perinpa s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Perindopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4. a 4.5).

Související s indapamidem:

- Hypersenzitivita na indapamid nebo jiné sulfonamidy.
- Závažná a středně závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min).
- Hepatální encefalopatie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Hypokalemie.
- Obecně platí, že se tento přípravek nedoporučuje v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku způsobujícími torsade de pointes (viz bod 4.5).
- Kojení (viz bod 4.6).

Související s přípravkem Perinpa:

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností nemá být přípravek Perinpa používán:

- U dialyzovaných pacientů.
- U pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Společná pro perindopril a indapamid

Lithium:

Kombinace lithia s kombinací perindoprilu a indapamidu se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

Související s perindoprilem:

Neutropenie/agranulocytóza:

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu allopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka).

Hypersenzitivita/angioedém:

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu. Může se projevit kdykoli během léčby.

V takovém případě musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, aby se zajistilo úplné vymizení symptomů před propuštěním pacienta. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika přispěla ke zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, hlasivková štěrbina nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájit akutní léčbu, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo zajištění průchodnosti dýchacích cest.

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento výskytu angioedému u černošské populace pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou ACE inhibítorem mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání ACE inhibitorů (viz bod 4.3).

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností nebo zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální.

Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají ACE inhibitory a mají bolesti břicha.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání ACE inhibitorů během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). ACE inhibitory mají být s opatrností používány u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a nemají být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž je nutná jak léčba ACE inhibítorem, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením ACE inhibitoru alespoň na 24 hodin před léčbou.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL:

U pacientů užívajících ACE inhibitory se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Hemodialyzovaní pacienti:

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a současně léčených ACE inhibítorem byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Draslík šetrící diuretika, soli draslíku:

Kombinace perindoprilu s draslík šetrícími diuretiky a solemi draslíku se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání

ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Těhotenství a kojení:

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro použití v těhotenství. Pokud bylo zjištěno otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti zahájit alternativní léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

Během kojení není podávání perindoprilu doporučeno.

Související s indapamidem:

V případě poruchy funkce jater mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit jaterní encefalopatii. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě přerušit.

Fotosenzitivita:

U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovné zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

Opatření pro použití

Společná pro perindopril a indapamid:

Porucha funkce ledvin:

V případě závažné nebo středně závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je léčba tímto přípravkem kontraindikována.

U některých hypertoniků bez zjevných stávajících renálních lézí, u nichž renální krevní testy svědčí o funkční renální insuficienci, má být léčba ukončena a případně znovu započata buď v nižší dávce, nebo podáním pouze jedné ze složek přípravku.

U těchto pacientů běžné lékařské prohlídky zahrnují časté sledování hladin draslíku a kreatininu, po dvou týdnech léčby a poté každé dva měsíce během období stabilní terapie. Renální selhání bylo zaznamenáno hlavně u pacientů se závažným srdečním selháním nebo souběžným renálním selháním zahrnujícím stenózu renální artérie.

Přípravek se obvykle nedoporučuje v případě bilaterální stenózy renální artérie nebo jedné funkční ledviny.

Hypotenze a deplece vody a elektrolytů:

Existuje riziko náhlé hypotenze v přítomnosti stávající deplece sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální artérie). Proto je nutné systematické sledování klinických příznaků deplece vody a elektrolytů, které se mohou objevit s interkurentní epizodou průjmu nebo zvracení. U těchto pacientů má být prováděno pravidelné sledování hladiny elektrolytů v plazmě.

Závažná hypotenze může vyžadovat podání intravenózní infuze fyziologického roztoku.

Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. Po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek přípravku.

Kalemie:

Kombinace perindoprilu a indapamidu nevyklučuje možnost vzniku hypokalemie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jiných antihypertenziv s obsahem diuretika má být prováděno pravidelné sledování plazmatických hladin draslíku.

Související s perindoprilem:

Kašel:

Při užívání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu byl zaznamenán suchý kašel. Kašel je charakteristický svojí perzistencí a vymizením při vysazení léčby. Pokud se objeví tento symptom, je nutno počítat s možnou iatrogenní etiologií. V případě, kdy se podávání inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu jeví jako nezbytné, může být zváženo pokračování léčby.

Pediatrická populace:

Účinnost a snášenlivost perindoprilu u dětí a dospívajících, v monoterapii nebo v kombinaci, nebyla stanovena.

Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů atd...):

K významné stimulaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému dochází zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní bezsodíkový režim nebo dlouhodobá diuretická léčba), u pacientů s iniciálním nízkým krevním tlakem, v případě stenózy renální artérie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem.

Blokáda tohoto systému inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu může tudíž způsobit, zvláště při prvním podání nebo během prvních dvou týdnů léčby, náhlý pokles krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu nasvědčujících funkční renální insuficienci. Občas může dojít k akutnímu nástupu, ačkoli jsou takové případy vzácné, a k proměnlivé době nástupu.

V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována.

Starší pacienti:

Před zahájením léčby mají být vyšetřeny renální funkce a kalemie. Počáteční dávka je obvykle přizpůsobena podle hodnoty krevního tlaku, zvláště v případě deplece vody a elektrolytů, aby se zabránilo vzniku náhlé hypotenze.

Pacienti se známou aterosklerózou:

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní opatrnost je třeba dodržovat zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrální oběhovou nedostatečností; u těchto pacientů je třeba začít léčbu nízkou dávkou.

Renovaskulární hypertenze:

Léčbou renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu však mohou být přínosné u pacientů s renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korektivní chirurgický zákrok nebo u nichž chirurgický zákrok není možný.

Pokud je přípravek Perinpa předepsán pacientům se známou stenózou renální artérie nebo s podezřením na stenózu renální artérie, má být léčba zahájena na nemocničním lůžku v nízké dávce a mají být sledovány funkce ledvin a hladiny draslíku, protože u některých pacientů se rozvinula funkční renální insuficience, která se vrátila k normálnímu stavu po ukončení léčby.

Další rizikové populace:

U pacientů se závažným srdečním selháním (stupeň IV) nebo u pacientů s inzulin dependentním diabetem (spontánní tendence ke zvýšení hladin draslíku) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. U hypertoniků s koronární insuficiencí se nemá přerušovat léčba betablokátory: ACE inhibitor má být přidán k betablokátoru.

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být pečlivě monitorována glykémie, zejména během prvního měsíce léčby inhibitory ACE.

Etnické rozdíly:

Stejně jako jiné ACE inhibitory i perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertoniků.

Operace/anestezie:

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu mohou vyvolat hypotenzi během anestézie, zvláště pokud má podávané anestetikum hypotenzní potenciál.

Proto se doporučuje, aby byla léčba dlouhodobě působícími inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, jako je perindopril, přerušena jeden den před operací, je-li to možné.

Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:

Inhibitory ACE mají být s opatrností používány u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory.

Jaterní selhání:

Vzácně byly ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a postupuje v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu nebyl pochopen. Pacienti užívající ACE inhibitory, u kterých se projeví žloutenka nebo zřetelná elevace jaterních enzymů, mají přestat užívat ACE inhibitor a mají být přiměřeně léčebně sledováni (viz bod 4.8).

Sérové kalium:

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, hypoaldosteronismus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol, (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie.

*Související s indapamidem:***Rovnováha vody a elektrolytů:****Hladiny sodíku:**

Plazmatickou hladinu sodíku je nutné stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Každá diuretická léčba může vést k hyponatremii, někdy s vážnými následky. Pokles hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatický, a proto je nutné pravidelné sledování. Toto sledování musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9).

Hladiny draslíku:

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, jako jsou starší a/nebo podvyživení jedinci, kteří užívají či neužívají najednou více léků, pacienti s cirhózou, s edémem a ascitem, koronární pacienti a pacienti se srdečním selháním. V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.

Pacienti s dlouhým QT intervalem jsou též rizikováni, ať je jeho původ vrozený nebo iatrogenní.

Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji závažných poruch rytmu, zvláště torsades de pointes, které mohou být fatální.

U všech případů je nutné časté sledování hladin draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku má být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby.

Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce.

Hladiny vápníku:

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nediodagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

Glykemie:

Sledování glykemie je nutné u nemocných s diabetem, zejména pokud jsou hladiny draslíku nízké.

Kyselina močová:

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

Renální funkce a diuretika:

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo jen minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dospělých osob).

U starších pacientů má být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta podle Cockroftova vzorce pro výpočet clearance kreatininu:

$$cl_{cr} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 0,814 \times \text{plazmatická hladina kreatininu},$$

kdy: věk je vyjádřen v letech,

tělesná hmotnost v kg,

plazmatická hladina kreatininu v μmol/l.

Tento vzorec odpovídá starším mužům a má být upraven pro ženy vynásobením výsledku 0,85.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. Výsledkem může být zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné důsledky pro pacienty s normální renální funkcí, může však dále zhoršit již preexistující porucha funkce ledvin.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom se uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a objevují se během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Pomocné látky:*Laktosa*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*Společné pro perindopril a indapamid:***Nedoporučované kombinace:**

Lithium: při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Současné použití thiazidových diuretik může ještě více zvýšit hladiny lithia a riziko toxicity lithia zvýšené inhibitory ACE. Použití perindoprilu v kombinaci s indapamidem a lithia se nedoporučuje, ale je-li taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivě sledování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

- Baklofen: zesílení antihypertenzního účinku. Sledování krevního tlaku a renální funkce a v případě nutnosti úprava dávky antihypertenziva.
- Nesteroidní antiflogistika: při podávání ACE inhibitorů současně s nesteroidními antiflogistiky (t.j. kyselina acetylsalicylová v antiflogistickém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné užívání ACE

inhibitorů s NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, a ke zvýšení sérových hladin draslíku, zvláště u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin. Tato kombinace má být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být dobře hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení kombinované léčby i dále v průběhu terapie.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

- Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika: zesílení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid: snížení antihypertenzního účinku (retence soli a vody následkem kortikosteroidů).
- Jiná antihypertenziva: použití jiných antihypertenziv současně s perindoprilem/indapamidem může vyvolat další snížení krevního tlaku.

Související s perindoprilem:

Kontraindikované kombinace:

- Léky zvyšující riziko angioedému:
Souběžné užívání ACE inhibitorů se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3 a 4.4).

Nedoporučované kombinace:

- Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium. Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindoprilem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současně podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.
- Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

- Antidiabetika (inzulin, hypoglykemizující sulfonamidy): zaznamenáno u kaptoprilu a enalaprilu.
Užívání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu může zvýšit hypoglykemizující účinek u diabetiků léčených inzulinem nebo hypoglykemizujícími sulfonamidy. Vznik hypoglykemických epizod je velmi vzácný (zlepšení tolerance glukosy s následným snížením spotřeby inzulinu).
- Cyklosporin: při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.
- Heparin: při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

- Allopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid: současné podávání ACE inhibitorů může vést ke zvýšení rizika leukopenie.
- Anestetika: ACE inhibitory mohou prohloubit hypotenzní účinek některých anestetik.
- Diuretika (thiazidová či kličková): předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může vést k depleci tekutin a riziku hypotenze při zahájení léčby perindoprilem.

- Zlato: nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nevolnost, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně ACE inhibítorem včetně perindoprilu.
- Racekadotril:
o inhibítorech ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).
- Léky zvyšující riziko angioedému:
- Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).
- Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol): pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Související s indapamidem:

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

- Přípravky vyvolávající torsades de pointes:
Vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid s opatrností podáván současně s přípravky vyvolávajícími torsades de pointes, jako např. antiarytmika třídy IA (chinidin, hydrochinidin, disopyramid); antiarytmika třídy III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); některá antipsychotika (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenony (droperidol, haloperidol), jiná antipsychotika (pimozid); jiné látky jako např. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erythromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, i.v. vinkamin, methadon, astemizol, terfenadin. V případě potřeby prevence nízkých hladin draslíku a korekce: sledování QT intervalu.
- Léky snižující hladiny draslíku: amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa: zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek). Sledování nízkých hladin draslíku a korekce v případě potřeby; zvláštní opatrnosti je třeba při léčbě srdečními glykosidy. Nemají se používat stimulační laxativa.
- Srdeční glykosidy: nízké hladiny draslíku podporují toxické účinky srdečních glykosidů. Je třeba sledovat hladiny draslíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

- Metformin: laktátová acidóza po podání metforminu, navozená možnou funkční renální insuficiencí v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 μ mol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μ mol/l) u žen.
- Jodované kontrastní látky: při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.
- Vápník (soli vápníku): riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.
- Cyklosporin: riziko zvýšených hladin kreatininu beze změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Účinky jednotlivých složek této kombinace na těhotenství a kojení:

Přípravek Perinpa se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Perinpa je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Perinpa je kontraindikován během kojení. Proto je třeba udělat rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo užívání přípravku Perinpa. Je třeba zvážit důležitost této léčby pro matku.

Těhotenství:

Související s perindoprilem:

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4).
Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, mírně zvýšené riziko však nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Související s indapamidem:

Dlouhodobé vystavení lidského plodu působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentální krevní perfúzi u matky, což může vyvolat fetoplacentální ischémii a retardaci růstu. Dále byly zaznamenány vzácné případy hypoglykemie a trombocytopenie u novorozenců po vystavení působení thiazidů krátce před termínem porodu.

Kojení:

Související s perindoprilem:

Vzhledem k nedostatečným údajům o užívání perindoprilu během kojení se jeho podávání během kojení nedoporučuje. Je třeba zvolit alternativní léčbu s lepším prokázaným bezpečnostním profilem, zejména při péči o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

Související s indapamidem:

Indapamid je vylučován do mateřského mléka. Indapamid je blízké příbuzný s thiazidovými diuretiky, která jsou v souvislosti s kojením spojována se snížením nebo dokonce s potlačením tvorby mléka. Může nastat přecitlivělost na léky odvozené od sulfonamidu, hypokalemie a jádrový ikterus.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Související s perindoprilem, indapamidem a přípravkem Perinpa:

Jednotlivé látky ani jejich kombinace nemají vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

U některých pacientů mohou vzniknout individuální reakce způsobené poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

Z toho důvodu může být snížena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Podávání perindoprilu inhibuje renin-angiotenzin-aldosteronový systém a vede k poklesu ztráty draslíku vyvolané indapamidem. U dvou procent pacientů léčených přípravkem Perinpa je pozorována hypokalemie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Během léčby byly pozorovány následující nežádoucí účinky, řazené podle následující četnosti:

Velmi časté (> 1/10), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1\ 000), velmi vzácné (< 1/10\ 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné:

trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie. Anémie (viz bod 4.4) byla pozorována u inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu za určitých okolností (pacienti po transplantaci ledvin, hemodialyzovaní pacienti).

Endokrinní poruchy:

Vzácné: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: změny nálady či poruchy spánku, deprese.

Poruchy nervového systému:

Časté: parestezie, bolest hlavy, závratě, vertigo.

Velmi vzácné: zmatenost.

Poruchy oka:

Časté: poruchy zraku.

Není známo: choroidální efuze, akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem.

Poruchy ucha a labyrintu:

Časté: tinitus.

Cévní poruchy:

Časté: hypotenze ortostatická i jiná (viz bod 4.4).

Vzácné: zčervenání.

Není známo: Raynaudův fenomén.

Srdeční poruchy:

Velmi vzácné: arytmie včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie, atriální fibrilace, anginy pectoris a infarktu myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: v souvislosti s užíváním inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu byl pozorován suchý kašel. Je typický svou perzistencí a vymizením při vysazení léčby. Při výskytu tohoto symptomu má být zvážena iatrogenní etiologie. Dušnost.

Méně časté: bronchospasmus.

Velmi vzácné: eosinofilní pneumonie, rýma.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: zácpa, sucho v ústech, nevolnost, zvracení, abdominální bolest, porucha chuti, dyspepsie, průjem.

Velmi vzácné: pankreatitida, intestinální angioedém.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi vzácné: cytolytická nebo cholestatická hepatitida (viz bod 4.4).

Není známo: v případě jaterní insuficience existuje možnost vzniku jaterní encefalopatie (viz body 4.3 a 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: vyrážka, svědění, makulopapulózní erupce.

Méně časté:

- angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu, kopřivka (viz bod 4.4).
- hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím.
- purpura.
- možné zhoršení existujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses.

Vzácné: zhoršení psoriázy

Velmi vzácné: erythema multiforme, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom.

Byly zaznamenány případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.4).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: svalové křeče.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální insuficience.

Vzácné: anurie/oligurie, akutní renální selhání.

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: impotence.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: astenie.

Méně časté: pocení.

Vyšetření:

- Deplece draslíku se zvláště závažným snížením hladin draslíku u některých rizikových populací (viz bod 4.4).
- Snížené hladiny sodíku s hypovolemií způsobující dehydrataci a ortostatickou hypotenzi.
- Zvýšení hladin kyseliny močové a glykemie během léčby.
- Mírné zvýšení urey a plazmatických hladin kreatininu, reverzibilní po ukončení léčby. Toto zvýšení je častější při stenóze renální arterie, arteriální hypertenzi léčené diuretiky, renální insuficienci.
- Zvýšené hladiny draslíku, obvykle přechodné.

Vzácné: zvýšené plazmatické hladiny kalcia.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V případě předávkování dojde nejpravděpodobněji k hypotenzi, která může být provázena nauzeou, zvracením, křečemi, závratěmi, ospalostí, zmateností, oligurií, která může progredovat až k anurii (následkem hypovolémie). Mohou se vyskytnout poruchy solí (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku) a vody.

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požitých látek výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení až do návratu k normálnímu stavu.

Pokud nastane výrazná hypotenze, je třeba umístit pacienta do polohy vleže na zádech, s hlavou níže. Podle potřeby se intravenózně podá fyziologický roztok nebo se doplní objem jiným způsobem.

Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, je dialyzovatelný (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, kombinace; perindopril a diuretika
ATC kód: C09BA04.

Perinpa je kombinovaný přípravek obsahující terc-butylaminovou sůl perindoprilu, inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu, a indapamid, chlorsulfamoylové diuretikum. Jeho farmakologické vlastnosti vyplývají z vlastností jeho jednotlivých složek, k nimž je třeba přidat vlastnosti vyplývající z aditivního synergického účinku obou složek přípravku, jsou-li spolu v kombinaci.

Farmakologický mechanismus účinku

Související s přípravkem Perinpa:

Perinpa působí prostřednictvím aditivní synergie antihypertenzního účinku obou složek.

Související s perindoprilem:

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II; konvertující enzym současně stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin, a stimuluje degradaci bradykininu, vazodilatátoru, na inaktivní heptapeptidy.

Z toho vyplývá:

- snížení sekrece aldosteronu,
- zvýšení plazmatické aktivity reninu, přičemž aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu,
- pokles celkové periferní rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií.

Antihypertenzní účinek perindoprilu se projevuje rovněž u osob s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu.

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní.

Perindopril snižuje srdeční práci:

- vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsoben změnami v metabolismu prostaglandinů: snížení preloadu,
- snížením celkové periferní rezistence: snížení afterloadu.

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plního tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení regionálního průtoku krve svaly.

Bylo prokázáno též významné zlepšení zátěžových testů.

Související s indapamidem:

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Indapamid inhibuje reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzní účinek.

Charakteristika antihypertenzního účinku

Související s přípravkem Perinpa:

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje Perinpa na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vestoje. Tento antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin. Snížení krevního tlaku je dosaženo za necelý měsíc bez tachyfylaxe; ukončení léčby neprovází rebound fenomén. V klinických studiích vedlo současné podávání perindoprilu a indapamidu ve srovnání s jednotlivě podanými látkami k antihypertenznímu účinku synergistické povahy.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie PICXEL echokardiograficky hodnotila účinnost kombinace perindopril/indapamid na hypertrofii levé komory v porovnání s enalaprilem v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index hmotnosti levé komory (LVMI) > 120 g/m² u mužů a > 100 g/m² u žen) randomizováni buď na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg nebo na enalapril 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až na perindopril 8 mg a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou

denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno perindoprilem 2 mg/indapamidem 0,625 mg (versus 20 % enalaprilem 10 mg).

Na konci léčby se index masy levé komory snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid (-10,1 g/m²), než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m²) u všech randomizovaných pacientů. Rozdíl mezi skupinami ve změně LVMI byl -8,3 (95% CI (-11,5; -5,0), p<0,0001).

Lepší účinek na LVMI byl dosažen u vyšších dávek perindoprilu/indapamidu, než u dávek u přípravků Perinpa 2 mg/0,625 mg a Perinpa 4 mg/1,25 mg.

Co se týče krevního tlaku, odhadnutý průměr rozdílů mezi skupinami u randomizované populace byl -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p<0,0001) pro systolický krevní tlak a -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p=0,0004) pro diastolický krevní tlak, ve prospěch skupiny užívající perindopril/indapamid.

Související s perindoprilem:

Perindopril je účinný ve všech stádiích arteriální hypertenze: mírné, středně těžké i těžké. Vede ke snížení systolického a diastolického krevního tlaku v poloze vleže i vstoj.

Maximální antihypertenzní účinek nastupuje za 4 až 6 hodin po požití jednorázové dávky a trvá nejméně po dobu 24 hodin.

Reziduální blokáda angiotenzin konvertujícího enzymu po 24 hodinách je vysoká: pohybuje se kolem 80 %.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, dochází k normalizaci krevního tlaku po 1 měsíci léčby bez následné tachyfylaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v rezistentních artériích a vyvolává snížení hypertrofie levé komory.

V případě potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku.

Kombinace inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu a thiazidového diuretika snižuje riziko hypokalemie vyvolané samotným diuretikem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Související s indapamidem:

V monoterapii má indapamid antihypertenzní účinek trvající po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje v dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti již minimální.

Antihypertenzní účinek souvisí se zlepšením arteriální compliance a se snížením celkové a arteriolární periferní vaskulární rezistence.

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, dosáhne rovnovážného stavu, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Je-li léčba neúčinná, dávka by neměla být zvyšována.

U hypertoniků bylo při krátkodobém, středně - a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

- neovlivňuje metabolismus lipidů: triglyceridy, LDL- a HDL-cholesterol,
- neovlivňuje glycidový metabolismus, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Související s přípravkem Perinpa:

Současné podávání perindoprilu a indapamidu neovlivňuje jejich farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s jejich odděleným podáváním.

Související s perindoprilem:

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3-4 hodiny po podání.

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril ve formě terc-butylaminové soli by měl být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem. Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20%, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je však závislá na koncentraci. Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Doporučuje se úprava dávky u renální insuficience v závislosti na stupni poruchy funkce (clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

Související s indapamidem:

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání.

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

Eliminační poločas je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání indapamidu nezpůsobuje kumulaci. Indapamid se vylučuje převážně ledvinami (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

U pacientů s renálním selháním se farmakokinetické parametry nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perinpa má mírně vyšší toxicitu než jeho jednotlivé složky. Renální toxicita se u potkanů nezdá být zvýšená. Kombinace však vyvolává gastrointestinální toxicitu u psů a toxický účinek pro matku se zdá být u potkanů zvýšený (ve srovnání s perindoprilem).

Tyto nežádoucí účinky se však projevují až při dávkách mnohonásobně vyšších, než jsou používané terapeutické dávky.

Předklinické studie prováděné odděleně s perindoprilem a indapamidem neprokázaly genotoxický, kancerogenní nebo teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, mikrokrytalická celuloza, hydrofobní koloidní oxid křemičitý, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA-Al-PVC/Al blistr

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 a 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89 079 Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/253/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 3. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 8. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 10. 2021