

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perinpa 4 mg/1,25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 3,338 mg perindoprilu odpovídající 4 mg perindopril-erbuminu a 1,25 mg indapamidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tablety obsahuje 58,456 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá podlouhlá tableta s půlicí rýhou na obou stranách a s vyraženým označením „H“ na obou polovinách od půlicí rýhy, na druhé straně bez označení.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze, přípravek Perinpa 4 mg/1,25 mg je určen pro pacienty, kteří nemají adekvátně kontrolovaný krevní tlak samotným perindoprilem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Perinpa 4 mg/1,25 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem.

Je-li to možné, doporučuje se individuální titrace dávky jednotlivých složek. Pokud je to klinicky vhodné, je možno zvážit přímou změnu monoterapie na přípravek Perinpa.

Starší pacienti (viz bod 4.4)

Léčba by měla být zahájena normální dávkou – jedna tableta přípravku Perinpa denně.

Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4)

Léčba je kontraindikována v případě závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) je maximální dávka 1/2 tablety přípravku Perinpa 4 mg/1,25 mg denně.

U pacientů s clearance kreatininu 60 ml/min a vyšší není nutná úprava dávkování.

V běžné lékařské praxi se provádí pravidelná 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

Bezpečnost a účinnost perindopril erbuminu/indapamidu u pediatrické populace nebyla stanovena. Přípravek Perinpa se nemá používat u dětí a dospívajících

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:

- Hypersenzitivita na perindopril nebo jiné inhibitory ACE.
- Angioedém (Quinckeho edém) v anamnéze ve spojitosti s podáním ACE inhibitoru.
- Hereditární/idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4, 4.6).
- Současné 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 sakubitrem/valsartanem. Perindopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitru/valsartanu (viz body 4.4. a 4.5).

Související s indapamidem:

- Hypersenzitivita na indapamid nebo sulfonamidy.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min).
- Hepatální encefalopatie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Hypokalémie.
- 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 by přípravek Perinpa neměl být 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:

U nízkodávkového kombinovaného přípravku Perinpa nebylo pozorováno signifikantní snížení nežádoucích účinků v porovnání s nejnižšími schválenými dávkami jednotlivých složek, s výjimkou hypokalémie (viz bod 4.8). Pokud pacient užívá současně dvě antihypertenziva, která dříve neužíval, nelze vyloučit zvýšenou četnost idiosynkratických reakcí. K minimalizaci tohoto rizika by měl být pacient pečlivě sledován.

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 by měl 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 by měli 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 mělo by 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 se projevila jako přínosná na 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 okamžité zahájení akutní léčby, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo zachování 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 inhibitory ACE mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností a 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 inhibitoru ACE. Intestinální angioedém by měl být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE 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 inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). Inhibitory ACE by měly být s opatrností používány u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a neměly by být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž je nutná jak léčba inhibitory ACE, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL:

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

Hemodialyzovaní pacienti:

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

Draslík šetřící diuretika, soli draslíku:

Kombinace perindoprilu s draslík šetřícími 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, hyperkalémie 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:

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být 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 další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

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 poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 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, by měla 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 by mělo 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.

Kalémie:

Kombinace perindoprilu a indapamidu nevylučuje možnost vzniku hypokalémie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jiných antihypertenziv s obsahem diuretika by mělo 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 iatrogení etiologií. V případě, kdy se podávání inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu jeví jako nezbytné, může být zvaženo 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 by měla být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována.

Starší pacienti:

Před zahájením léčby by měly být vyšetřeny renální funkce a kalémie. 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, měla by být léčba zahájena na nemocničním lůžku v nízké dávce a měly by 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) by měla být léčba zahájena pod lékařským

dohledem se sníženou počáteční dávkou. U hypertoniků s koronární insuficiencí se nemá přerušovat léčba betablokátory: inhibitor ACE by měl 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 inhibitory ACE 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 by měly být s opatrností používány u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory.

Jaterní selhání:

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

Sérové kalium:

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalémie patří porucha funkce ledvin, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, hypoaldosteronismus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza.

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, 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 (jako je spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), nebo u pacientů užívajících další léky spojené se zvyšováním hladiny draslíku v séru (jako je haperin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, též známý jako trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalémie 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).

Hyperkalémie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. Pokud je souběžné užívání těchto látek považováno za nutné, doporučuje se opatrnost a pravidelné monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

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 hyponatrémii, 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 hypokalémií 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 hypokalémie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.

Pacienti s dlouhým QT intervalem jsou též rizikováni, ať je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalémie, 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 by mělo 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 hyperkalcémie může mít souvislost s nediodagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

Glykémie:

Sledování glykémie 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 by měla být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta podle Cockcroftova 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 měl by být upraven pro ženy vynásobením výsledku 0,85.

Hypovolémie 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 poruchu funkce ledvin.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s 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 obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímu 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.

Sportovci:

Sportovci by si měli být vědomi, že přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů.

Pomocné látky:

Laktosa:

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí 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 pečlivé 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 inhibitorů ACE současně s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v antiflogistickém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné užívání inhibitorů ACE 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 by měla 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:

Léky zvyšující riziko angioedému:

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 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 hyperkalémie. 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 současné 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,

hyperkalémie 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:

- 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.
- 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).

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

- Allopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid: současné podávání inhibitorů ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie.
- Anestetika: inhibitory ACE 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 inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

Související s indapamidem:

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

- Léky vyvolávající torsades de pointes:
- Vzhledem k riziku hypokalémie by měl být indapamid s opatrností podáván současně s léky 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. Neměla by 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 bez 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, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, měly by 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, hyperkalémii). (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 bod 4.3 a 4.4).

Související s indapamidem:

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

Kojení:

Přípravek Perinpa je kontraindikovaný během 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 blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, který byl spojován, během kojení, se snížením nebo dokonce s potlačením kojení. Může nastat precitlivělost na léky odvozené od sulfonamidu, hypokalémie a jádrový ikterus.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Související s perindoprilem, indapamidem a přípravkem Perinpa:

Obě léčivé látky užívané samostatně nebo kombinované v přípravku Perinpa nemají žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů však může vzniknout individuální reakce

způsobená 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 hypokalémie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Během léčby byly pozorovány následující nežádoucí účinky, řazené podle následující četnosti: Velmi časté ($\geq 1/10$), 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) a 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, pocit závratě, vertigo

Velmi vzácné: zmatenost

Není známo: synkopa

Poruchy oka:

Časté: poruchy zraku.

Není známo: choroidální efuze

Poruchy ucha a labyrintu:

Časté: tinitus

Srdeční poruchy:

Velmi vzácné: arytmie včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie, fibrilace síní, angina pectoris a infarkt myokardu pravděpodobně sekundárně k excesivní hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Není známo: torsade de pointes (potencionálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)

Cévní poruchy:

Časté: hypotenze ortostatická i jiná (viz bod 4.4)

Vzácné: zčervenání

Není známo: Raynaudův fenomén

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 by měla 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 štěrby 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: 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:

Není známo:

- prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4 a 4.5)
- zvýšení hladin kyseliny močové a glykémie během léčby
- mírné zvýšení urey a plazmatických hladin kreatininu, reverzibilní po ukončení léčby. Toto zvýšení je častější při stenóze renální artérie, arteriální hypertenzi léčené diuretiky, renální insuficienci
- zvýšení jaterních enzymů

Poruchy metabolismu a výživy:

Vzácné: hyperkalcemie

Není známo:

- deplece draslíku se zvláště závažným snížením hladin draslíku u některých rizikových populací (viz bod 4.4)
- zvýšené hladiny draslíku, obvykle přechodné
- hyponatremie s hypovolémií způsobující dehydrataci a ortostatickou hypotenzi

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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nejadouci-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: perindopril a diuretika, ATC kód: C09BA04.

Perinpa je kombinovaný přípravek obsahující tert-butylaminovou sůl perindoprilu, inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu, a indapamid, derivát sulfonamidu s indolovým kruhem. 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.

Mechanismus účinku

Související s přípravkem Perinpa:

Perinpa působí prostřednictvím aditivní synergie antihypertenzního účinku obou složek.

Související s perindoprilem:

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotensin 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 plnicího 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.

Farmakodynamické účinky

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 vstoje. Tento antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin. Snížení krevního tlaku je dosaženo za necelý měsíc bez tachyfyaxe; 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 hodnotila echokardiograficky účinnost kombinace perindoprilu/indapamidu na hypertrofii levé komory versus enalapril v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index masы levé komory (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ u mužů a $>100 \text{ g/m}^2$ 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 masы levé komory snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$), než u skupiny užívající enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) 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 dávky 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 $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) pro systolický krevní tlak a $-2,3 \text{ mmHg}$ (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 vstoje.

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 tachyfyaxe.

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 hypokalémie 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 hyperkalémie, 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 inhibitorem 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 arteriální 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 tert-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 angiotensin-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 poškození (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 celulóza, hydrofobní koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA-Al-PVC/Al blistr

Velikost balení: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 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

58/364/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 6. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 9. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2022