

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilu, odpovídající 5 mg perindopril-argininu, a 1,25 mg indapamidu.

Pomocná látka se známým účinkem: 71,33 mg monohydrátu laktosy  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, podlouhlá potahovaná tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých; přípravek Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg potahované tablety je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným perindoprilem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Jedna tableta přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno před jídlem.

Je-li to možné, doporučuje se individuální titrace dávky jednotlivých složek. Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg se má užívat, pokud není krevní tlak adekvátně kontrolován při užívání kombinace perindopril-arginin 2,5 mg/indapamid 0,625 mg (pokud je dostupná). Pokud je to klinicky vhodné, je možno zvážit přímou změnu monoterapie na Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg.

##### Zvláštní skupiny pacientů

###### *Starší pacienti (viz bod 4.4)*

Léčba má být zahájena po zvážení odpovědi krevního tlaku a renální funkce.

###### *Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)*

Léčba je kontraindikována v případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min) se doporučuje zahájit léčbu vhodnou dávkou kombinace jednotlivých monokomponent.

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.

*Porucha funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)*

U těžké poruchy funkce jater je léčba kontraindikována.

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

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost perindopril-argininu/indapamidu u pediatrické populace nebyla ještě stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravek Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg se nemá používat u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

*Související s perindoprilem:*

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné inhibitory ACE,
- Angioedém (Quinckeho edém) v anamnéze ve spojitosti s podáním ACE inhibitoru (viz bod 4.4),
- Hereditární/idiopatický angioedém,
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6),
- Současné užívání přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1),
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5),
- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5),
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

*Související s indapamidem:*

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné sulfonamidy,
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min),
- Hepatální encefalopatie,
- Závažná porucha funkce jater,
- Hypokalemie.

*Související s přípravkem Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg:*

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg nemá být používán u:

- Dialyzovaných pacientů,
- 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:

##### *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.

##### *Draslík šetřící léky, doplňky draslíku nebo náhrady solí obsahující draslík*

Kombinace perindoprilu s draslík šetřícími léky, doplňky draslíku nebo náhradami solí obsahujícími draslík se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

##### *Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie*

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie 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 alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poškození 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) (viz body 4.5 a 4.8).

##### *Renovaskulární hypertenze:*

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

##### *Hypersenzitivita/angioedém*

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takových případech 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 se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis 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 inhibitorem 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 obličej 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 má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než do 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) 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 inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

#### *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 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 inhibitorem 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 inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### *Primární hyperaldosteronismus:*

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

#### *Těhotenství*

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, všechny ostatní pacientky mají být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k 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:*

#### *Hepatální encefalopatie*

V případě poškození jaterních funkcí mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit, zejména při poruše rovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii, která může vyvolat jaterní kóma. 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 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 arterie.

Přípravek se obvykle nedoporučuje v případě bilaterální stenózy renální arterie 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 arterie). 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 nevylučuje 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.

##### *Pomocné látky*

Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg nemá být podáván pacientům se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí.

##### *Hladina sodíku*

Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tableti, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 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 arterie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem.

Blokáda tohoto systému inhibitory 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. Úvodní dávka je obvykle přizpůsobena podle hodnoty krevního tlaku, zvláště v případě deplece vody a elektrolytů, aby se zabránilo vzniku náhlé hypotenze.

*Ateroskleróza*

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 Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg předepsán pacientům se známou stenózou renální arterie nebo s podezřením na stenózu renální arterie, 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.

*Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience*

U pacientů se závažným srdečním selháním (stupeň IV) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. U hypertoniků s koronární insuficiencí se nemá přerušovat léčba betablokatory: inhibitor ACE má být přidán k betablokátoru.

*Diabetici*

U pacientů s inzulin-dependentním diabetem mellitem (spontánní tendence k vyšším hladinám draslíku), má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být pečlivě monitorována glykemie, zejména během prvního měsíce léčby inhibitory ACE (viz bod 4.5).

*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 anestezie, 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 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, mají přestat užívat inhibitor ACE a mají být přiměřeně léčebně sledováni (viz bod 4.8).

### *Hyperkalemie*

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání draslík šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid...), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. hepariny, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol, jiné inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II, kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/den, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAIDs, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. Užívání doplňků draslíku, draslík šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. 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. 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. 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). Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý.

##### *Hladiny draslíku*

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy. 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. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

#### *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 nediagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštích tělísek přerušit.

#### *Plazmatické hladiny hořčíku*

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

#### *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  $\mu\text{mol/l}$  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  $\mu\text{mol/l}$ .

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 poruchu funkce ledvin.

#### *Sportovci*

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

#### *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 objeví během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší 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 alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

## **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. 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 v případě nutnosti úprava dávky antihypertenziva.
- **Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) (včetně kyseliny acetylsalicylové  $\geq 3$  g/den):** při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

#### Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

- **Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika:** zesílení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

### Související s perindoprilem:

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).

#### Léky zvyšující riziko angioedému:

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

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).

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

#### Léky vyvolávající hyperkalemii:

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace s těmito léky zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

### Současná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

**Aliskiren:** U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

**Mimotělní léčba:** Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

### Nedoporučované kombinace:

- **Aliskiren:** U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality (viz bod 4.4).
- **Současná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin:** Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).
- **Estramustin:** Riziko zvýšených nežádoucích účinků jako je angioneurotický edém (angioedém).
- **Draslík šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), draslík (soli draslíku):** Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, mají být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktону u srdečního selhání, viz „Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost“.

### Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

- **Antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika):** Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladin krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.
- **Draslík nešetřící diuretika:** U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibítorem ACE. Pravděpodobnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.  
*U arteriální hypertenze,* kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibítorem ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena nebo musí být léčba inhibítorem ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.  
*U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání,* léčba inhibítorem ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, možná po redukci dávky současně podávaného draslík nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibítorem ACE.
- **Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):** S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40%, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případech nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.

Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.

Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

#### **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:**

- **Antihypertenziva a vazodilatancia:** Současné užívání těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Současné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.
- **Alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid:** současné podávání inhibitorů ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).
- **Anestetika:** inhibitory ACE mohou prohloubit hypotenzní účinek některých anestetik (viz bod 4.4).
- **Sympatomimetika:** Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.
- **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 hypokalemie má být indapamid s opatrností podáván současně s léky vyvolávajícími torsades de pointes, jako jsou například:
  - antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid),
  - antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol),
  - některá antipsychotika:
    - fenotiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin),
    - benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
    - butyrofenony (např. droperidol, haloperidol),
    - jiná antipsychotika (např. pimozid),
    - jiné látky: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vincamin i.v., 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 digitalisem. Mají se používat nestimulační laxativa.
- **Digitalisové přípravky:** hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu. V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčiku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
- **Alopurinol:** současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

#### **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:**

- **Draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolakton, triamteren):** zatímco u některých pacientů je tato kombinace shledána prospěšnou, může se stále vyskytnout hypokalemie nebo hyperkalemie (zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo diabetem). Je třeba sledovat hladiny draslík v séru a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
- **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 µmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 µmol/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, takrolimus:** riziko zvýšených hladin kreatininu beze změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.
- **Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání):** snížení antihypertenzního účinku (retence solí a vody vyvolaná kortikosteroidy).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinku jednotlivých léčivých látek tohoto kombinovaného přípravku na těhotenství a kojení není přípravek Prestarim Neo Combi 5 mg/1,25 mg doporučen během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Prestarim Neo Combi 5 mg/1,25 mg je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Prestarim Neo Combi 5 mg/1,25 mg se nedoporučuje během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu musí být proto provedeno vzhledem k důležitosti léčby matky.

#### Těhotenství

##### *Související s perindopilem*

**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, 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 bod 4.3 a 4.4).

##### *Související s indapamidem*

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení lidského plodu působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní perfuzi u matky, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Kojení

Přípravek Prestarim Neo Combi 5 mg/1,25 mg se nedoporučuje během kojení.

### Související s perindoprilem

Podávání perindoprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání perindoprilu během kojení. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

### Související s indapamidem

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Mohla by nastat hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidu a hypokalemie. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla spojována během kojení se snížením nebo dokonce s potlačením kojení.

Indapamid se nedoporučuje během kojení.

## **Fertilita**

### Společné pro perindopril a indapamid

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Žádná ze dvou léčivých látek individuálně ani kombinovaná v přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg nemá vliv na bdělost, ale u některých pacientů 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**

### a. Souhrn bezpečnostního profilu:

Podávání perindoprilu inhibuje renin - angiotenzin - aldosteronový systém a vede k poklesu ztráty draslíku vyvolané indapamidem. U čtyř procent pacientů léčených přípravkem Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg je pozorována hypokalemie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Nejčastěji hlášenými pozorovanými nežádoucími účinky jsou:

- s perindoprilem: závrať, bolest hlavy, parestezie, dysgeuzie, zhoršení zraku, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.
- s indapamidem: hypokalemie, hypersenzitivní reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím, a makulopapulární vyrážka.

### b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

V klinických studiích a/nebo postmarketingové praxi byly pozorovány následující nežádoucí účinky, řazené podle následující četnosti:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ , < 1/10), méně časté ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), vzácné ( $\geq 1/10000$ , < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
-------------------------	-------------------------	------------------

<b>systemů podle MedDRA</b>		<b>Perindopril</b>	<b>Indapamid</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Rinitida	Velmi vzácné	-
<b>Endokrinní poruchy</b>	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné	-
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Eozinofilie	Méně časté *	-
	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Aplastická anemie	-	Velmi vzácné
	Pancytopenie	Velmi vzácné	-
	Leukopenie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Hemolytická anemie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivita (reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím)	-	Časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hypokalemie (viz bod 4.4)	-	Časté
	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté *	-
	Hyperkalemie vratná po přerušení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté *	-
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté *	Méně časté
	Hypochloremie	-	Vzácné
	Hypomagnezemie	-	Vzácné
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Změny nálady	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté*	-
	Poruchy spánku	Méně časté	-
	Zmatenost	Velmi vzácné	-
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrať	Časté	-
	Bolest hlavy	Časté	Vzácné
	Parestezie	Časté	Vzácné
	Dysgeuzie	Časté	-
	Somnolence	Méně časté *	-
	Synkopa	Méně časté *	Není známo
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body	-	Není známo

	4.3 a 4.4)		
<b>Poruchy oka</b>	Zhoršení zraku	Časté	Není známo
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	-	Není známo
	Choroidální efuze	-	Není známo
	Myopie (viz bod 4.4)	-	Není známo
	Rozmazané vidění	-	Není známo
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Vertigo	Časté	Vzácné
	Tinitus	Časté	-
<b>Srdeční poruchy</b>	Palpitace	Méně časté *	-
	Tachykardie	Méně časté *	-
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Torsades de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
<b>Cévní poruchy</b>	Hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Méně časté *	-
	Zčervenání	Vzácné*	-
	Raynaudův fenomén	Není známo	-
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospasmus	Méně časté	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha	Časté	-
	Zácpa	Časté	Vzácné
	Průjem	Časté	-
	Dyspepsie	Časté	-
	Nauzea	Časté	Vzácné
	Zvracení	Časté	Méně časté
	Sucho v ústech	Méně časté	Vzácné
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo
	Abnormální hepatální funkce	-	Velmi vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Pruritus	Časté	-
	Vyrážka	Časté	-
	Makulopapulární vyrážka	-	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné

	Angioedém (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné
	Purpura	-	Méně časté
	Hyperhidróza	Méně časté	-
	Fotosenzitivní reakce	Méně časté *	Není známo
	Pemfigoid	Méně časté *	-
	Zhoršení psoriázy	Vzácné *	-
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	-
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Velmi vzácné
	Stevens-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Svalové křeče	Časté	Není známo
	Možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematodes	-	Není známo
	Artralgie	Méně časté *	-
	Myalgie	Méně časté*	Není známo
	Svalová slabost	-	Není známo
	Rhabdomyolýza	-	Není známo
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Renální selhání	Méně časté	Velmi vzácné
	Anurie/oligurie	Vzácné*	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	-
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Erektální dysfunkce	Méně časté	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté *	-
	Malátnost	Méně časté *	-
	Periferní otok	Méně časté *	-
	Pyrexie	Méně časté *	-
	Únava	-	Vzácné
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená hladina urey v krvi	Méně časté *	-
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Méně časté *	-
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Vzácné	-
	Zvýšená hladina jaterních enzymů	Vzácné	Není známo
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Není známo
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	Není známo
	Prodloužený QT interval na EKG (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Pád	Méně časté *	-



\* *Frekvence počítána z klinických studií, kde byly nežádoucí účinky zaznamenány ze spontánních hlášení*

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

#### 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

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 hypovolemie). Mohou se vyskytnout poruchy solí (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku) a vody.

### Léčba

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.

Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg je kombinovaný přípravek obsahující argininovou 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 Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg:*

Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg působí prostřednictvím aditivní synergie antihypertenzního účinku obou složek.

*Související s perindoprilem:*

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), 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 účinkuje 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 Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg:*

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg 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 slepá, 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-erbumin 2 mg (odpovídající 2,5 mg perindopril-argininu)/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-erbumin 8 mg (odpovídající 10 mg perindopril-argininu) 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 kombinace perindopril-arginin 2,5 mg/indapamid 0,625 mg a přípravku Prestarium Neo Combi 5 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 tachyfylaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v rezistentních arteriích 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.

#### *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 nemá 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.

#### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií:*

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 diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 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.

#### Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg u dětí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Související s přípravkem Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg:*

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

### *Související s perindoprilem:*

#### Absorpce a biologická dostupnost

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

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril ve formě argininové soli má být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

#### Distribuce

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.

#### Biotransformace

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.

#### Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

### Linearita/nelinearita

Byla prokázána lineární závislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti:*

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.

#### *Porucha funkce ledvin:*

Doporučuje se úprava dávky u renální insuficience v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu).

#### *V případě dialýzy:*

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

#### *Cirhóza:*

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:*

##### Absorpce

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu.

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

##### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

##### Biotransformace a eliminace

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.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin:*

U pacientů s renálním selháním se farmakokinetické parametry nemění.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg 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 ani kancerogenní potenciál. Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu a fertilita nebyla narušena.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro:*

Monohydrát laktosy  
Magnesium-stearát (E470B)  
Maltodextrin  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

*Potahová vrstva:*

Glycerol (E422)  
Hypromelosa (E464)  
Makrogol 6000  
Magnesium-stearát (E470B)  
Oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

14, 20, 28, 30 nebo 50 tablet v bílé PP tubě vybavené HDPE reduktorem a bílým neprůhledným uzávěrem obsahujícím bílý vysoušecí gel.

Velikosti balení: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 nebo 1 x 50 tablet  
2 x 28, 2 x 30 nebo 2 x 50 tablet  
3 x 30 tablet  
4 x 30 tablet  
10 x 50 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

58/502/06-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 12. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 2. 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 5. 2023