

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gleperil Combi 4 mg/1,25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, odpovídající perindoprilum 3,338 mg a indapamidum 1,25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 58,47 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, podlouhlé tablety s vyraženým symbolem „PI“ na jedné straně a hladké na druhé straně o délce přibližně 8,1 mm a šířce přibližně 4,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gleperil Combi je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Gleperil Combi denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem. Pokud není krevní tlak po jednom měsíci léčby pod kontrolou, lze dávku zdvojnásobit.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (viz bod 4.4)

Léčba má být zahájena normální dávkou jednou tabletou přípravku Gleperil Combi denně.

Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)

Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba kontraindikována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) má být maximální dávka jedna tableta přípravku Gleperil Combi denně.

U pacientů s clearance kreatininu vyšší nebo rovnou 60 ml/min není nutná úprava dávky. Obvyklý následný lékařský dohled bude zahrnovat časté sledování hladin kreatininu a draslíku.

Porucha 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 potřeba úprava dávkování.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost perindopril-erbuminu/indapamidu u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Gleperil Combi nemá být používán u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jakýkoli jiný inhibitor ACE
- Angioedém (Quinckeho edém) v anamnéze ve spojitosti s dřívějším podáním inhibitoru ACE (viz bod 4.4)
- Hereditární/idiopatický angioedém
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Gleperil Combi s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Gleperil Combi nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5)
- Významná bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza arterie u jedné funkční ledviny (viz bod 4.4).

Související s indapamidem:

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

Související s přípravkem Gleperil Combi:

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností přípravku Gleperil Combi 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:

U nízkodávkového kombinovaného přípravku Gleperil Combi nebylo prokázáno žádné významné snížení nežádoucích účinků ve srovnání s nejnižšími schválenými dávkami jednotlivých složek s výjimkou hypokalemie (viz bod 4.8). Zvýšenou frekvenci idiosynkratických reakcí nelze vyloučit, pokud pacient současně užívá dvě antihypertenziva, která dříve neužíval. Aby se toto riziko minimalizovalo, pacient má být pečlivě sledován.

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.

Kalium šetřící léky, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Kombinace perindoprilu a kalium šetřících léků, doplňků stravy obsahujících kalium nebo náhražek solí obsahujících kalium se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie byly hlášeny 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 onemocněním pojiva a cév, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčených alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při preexistující poruše funkce ledvin. U některých z těchto 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:

Existuje zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience, pokud je pacient s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie jediné funkční ledviny léčen inhibitory ACE (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí může nastat pouze s malými změnami hladin sérového kreatininu, a to i u pacientů s jednostrannou stenózou renální arterie.

Hypersenzitivita/angioedém:

U pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně perindoprilu, byly vzácně hlášeny případy angioedému obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, aby se zajistilo úplné vymizení symptomů před propuštěním pacienta. V případech, kdy byly otoky omezené jen na oblast obličeje a rtů, tento stav obvykle vymizí bez léčby, ačkoliv k úlevě od symptomů lze podávat antihistaminika.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být fatální. 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.

U pacientů černošské populace léčených inhibitory ACE byl hlášen vyšší výskyt angioedému 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 hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou 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 má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

Souběžné užívání perindoprilu 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 inhibitory NEP (např. racekadotril), 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 ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

U pacientů léčených inhibitory ACE a podstupujících desenzibilizační léčbu jedem řádu *Hymenoptera* (vosy, včely) byly hlášeny jednotlivé případy život ohrožující přetrvávající anafylaktoidní reakce. Proto inhibitory ACE mají být používány u alergických pacientů podstupujících desenzibilizaci s opatrností a v průběhu imunoterapie jedem mají být

zcela vyloučeny. Těmto reakcím lze u pacientů vyžadujících léčbu jak inhibitory ACE, tak desenzibilizaci, zabránit dočasným vysazením léčby inhibitory ACE aspoň 24 hodin před desenzibilizací.

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 hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Primární aldosteronismus:

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nebudou reagovat na antihypertenzní léky působící prostřednictvím inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se použití tohoto přípravku nedoporučuje.

Těhotenství:

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

Související s indapamidem

Jaterní encefalopatie

U pacientů s poruchou funkce jater mohou thiazidová a thiazidům podobná diuretika, zejména v případě elektrolytové nerovnováhy, vyvolat jaterní encefalopatii, která může progredovat do jaterního kómatu. Pokud k tomu dojde, je třeba přípravek obsahující diuretikum okamžitě vysadit.

Fotosenzitivita:

Případy fotosenzitivních reakcí byly hlášeny u thiazidů a diuretik podobných thiazidům (viz bod 4.8). Pokud se fotosenzitivní reakce během léčby objeví, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je znovu podávání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit kůži před sluncem nebo umělým UVA zářením.

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 hlášeno 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 známek deplece vody a elektrolytů, které se mohou objevit s interkurentní epizodou průjmu nebo zvracení.

U těchto pacientů má být prováděno pravidelné sledování hladin 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.

Hladiny draslíku

Kombinace perindoprilu a indapamidu nevylučuje možnost vzniku hypokalemie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jakéhokoli antihypertenziva v kombinaci s diuretikem, je třeba pravidelně sledovat plazmatické hladiny draslíku.

Pomocné látky:

Gleperil Combi se nesmí podávat pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy.

Související s perindoprilem:

Kašel:

Při užívání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu byl hlášen suchý kašel. Kašel je charakteristický svojí persistencí 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.):

Významná stimulace renin-angiotenzin-aldosteronového systému byla pozorována zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní dieta s omezeným příjmem sodíku nebo dlouhodobá diuretická léčba), u pacientů s iniciálním nízkým krevním tlakem, v případě stenózy renální artérie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem.

Blokáda tohoto systému inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu může tudíž způsobit, zvláště při prvním podání nebo během prvních dvou týdnů léčby, náhlý pokles krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu nasvědčujících funkční renální insuficienci. Občas může dojít k akutnímu nástupu, ačkoli jsou takové případy vzácné, a k proměnlivé době nástupu. V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována.

Starší pacienti:

Před zahájením léčby mají být vyšetřeny renální funkce a kalemie. Počáteční dávka je následně 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 opatrnosti je třeba 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 Gleperil Combi předepsán pacientům s potvrzenou stenózou renální artérie nebo s podezřením na stenózu renální artérie, má být léčba zahájena na nemocničním lůžku v nízké dávce a mají být sledovány funkce ledvin a hladiny draslíku, protože u některých pacientů se rozvinula funkční renální insuficience, která se vrátila k normálnímu stavu po ukončení léčby.

Srdeční selhání/těžká srdeční nedostatečnost:

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 betablokátorů: inhibitor ACE má být přidán k betablokátoru.

Diabetici:

U pacientů s inzulin dependentním diabetem mellitem (spontánní tendence ke zvýšeným hladinám draslíku) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou.

U diabetiků léčených dříve 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 pacienta 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:

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu bylo pozorováno zvýšení hladiny draslíku v séru, 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...), doplňků draslíku nebo náhražek soli obsahujících draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. hepariny, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol, jiné ACE inhibitory, antagonisty receptorů pro angiotenzin II, kyselinu acetylsalicylovou ≥ 3 g /den, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID, imunosupresiva, jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu.

Užívání doplňků draslíku, draslík šetřících diuretik nebo náhražek soli obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k signifikantnímu 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 angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud je souběžné užívání výše uvedených látek považováno za vhodné, mají být užívány s opatrností a za pravidelného monitorování hladiny 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 způsobit hyponatremii, někdy s velmi vážnými následky.

Hyponatremie s hypovolemií může být odpovědná za dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto účinku jsou nepatrné.

Hladiny draslíku:

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, zejména v souvislosti s těžkou hypokalemií. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových skupin pacientů, jako jsou starší pacienti a/nebo podvyživení jedinci, ať 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 riziková, ať je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji závažných poruch rytmu, zvláště torsade 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 hořčičku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

Plazmatické hladiny hořčičku:

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

Hladiny vápníku:

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

Glykemie:

Sledování glykemie je důležité u pacientů 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 thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo jen minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dospělých).

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

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

kdy: věk je vyjádřen v letech,

tělesná hmotnost v kg,

plazmatická hladina kreatininu v μmol/l.

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

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. Výsledkem může být zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné nežádoucí 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 sulfonamidové deriváty mohou způsobovat idiosynkratickou reakci, která vede k choroidální efuzi s defektem zorného pole, k přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Symptomy zahrnují akutní nástup snížené zrakové ostrosti nebo bolest oka a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může způsobit trvalou ztrátu zraku. Primární léčbou je ukončit podávání léku co nejdříve. Může být zapotřebí zvážit okamžitou lékařskou nebo chirurgickou léčbu, pokud nitrooční tlak zůstane nekontrolovaný. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamid nebo penicilin 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 hlášeno 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 pečlivě sledování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Baklofen:

Zvýšení antihypertenzního účinku. Sledujte krevní tlak a pokud je to třeba, upravte dávkování antihypertenziva.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den):

Jsou-li ACE inhibitory podávány současně s nesteroidními protizánětlivými léky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID), může dojít k oslabení antihypertenzního účinku.

Současné užívání inhibitorů ACE a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení hladin draslíku v séru, zejména u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace má být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti mají být náležitě hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení souběžné terapie a dále v pravidelných intervalech.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

Antidepressiva 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

Souběžné užívání ACE inhibitorů 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 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotriem, 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 přípravkem Gleperil Combi objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, draselné soli, kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva, jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace přípravku Gleperil Combi s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Aliskiren:

U diabetických pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin a kardiovaskulární morbidity a mortality.

Extrakorporální léčba:

Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako je dialýza nebo hemofiltrace s určitými vysoce-propustnými membránami (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteinů s nízkou hustotou se síranem dextransu kvůli zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je taková léčba vyžadována, je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné třídy antihypertenziv.

Nedoporučované kombinace:

Aliskiren: U jiných pacientů, než jsou diabetičtí pacienti nebo pacienti s poruchou funkce ledvin, se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin a kardiovaskulární morbidity a mortality (viz bod 4.4).

Souběžná léčba s ACE inhibitorem a blokátorem receptorů angiotenzinu: V literatuře bylo uvedeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s poškozením cílových orgánů je souběžná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptorů angiotenzinu spojena s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a se zhoršením funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin) v porovnání s užíváním jedné látky ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací ACE inhibitoru a antagonistou receptoru angiotenzinu II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým sledováním funkce ledvin, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).

Estramustin: riziko zvýšeného výskytu nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid...), draslík (soli): Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky není doporučena (viz bod 4.4). Nicméně, pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. Informace o použití spironolaktonu při srdečním selhání viz bod „Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost“.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika):

Epidemiologické studie naznačují, že souběžné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulínů, perorálních antidiabetik) může vyvolat zvýšený hypoglykemický účinek antidiabetik s rizikem hypoglykemie. Tento jev se pravděpodobněji vyskytne během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Kalium nešetřící diuretika:

U pacientů užívajících diuretika, a zvláště u pacientů s deplecí objemu a/nebo solí, se může po zahájení léčby ACE inhibitorem projevit nadměrné snížení krevního tlaku. Možnost hypotenzních účinků může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo příjmem solí před zahájením léčby nízkými a postupně se zvyšujícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy předchází diuretická léčba mohla způsobit depleci solí a/nebo objemu, se buď musí před zahájením podávání inhibitoru ACE vysadit diuretikum, v takovém případě se může znovu použít kalium nešetřící diuretikum, nebo se musí zahájit léčba ACE inhibitorem s nízkou dávkou a zvyšovat ji postupně.

U městnavého srdečního selhání léčeného diuretiky se má zahájit léčba ACE inhibítorem velmi nízkým dávkováním, případně po snížení dávky přidruženého kalium nešetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být během prvních několika týdnů léčby ACE inhibítorem sledována funkce ledvin (hladiny kreatininu).

Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):

Eplerenon nebo spironolakton v dávkách od 12,5 mg do 50 mg denně a při nízkých dávkách ACE inhibitorů:

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí <40% a dříve léčeného inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, je riziko hyperkalemie, potenciálně smrtelné, zejména v případě nedodržení preskripčních doporučení týkajících se této kombinace.

Před zahájením léčby touto kombinací zkontrolujte absenci hyperkalemie a poruchy funkce ledvin.

Pečlivé sledování kalemie a kreatininemie se doporučuje jednou týdně na začátku léčby během prvního měsíce a poté jedenkrát měsíčně.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

Antihypertenziva a vazodilatátory:

Souběžné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky perindoprilu. Současné užívání s nitroglycerinem a jinými nitráty nebo jinými vazodilatátory může dále snížit krevní tlak.

Alopurinol, cytostatika nebo imunopresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid:

Současné podávání s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).

Anestetika:

Inhibitory ACE mohou zvýšit hypotenzní účinek některých anestetik (viz bod 4.4).

Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

Zlato:

Vzácně byly hlášeny nitritoidní reakce (se symptomy jako zrudnutí v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibítorem ACE včetně perindoprilu.

Související s indapamidem:

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Léky vyvolávající torsade de pointes:

Vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid s opatrností podáván současně s léky vyvolávajícími torsade de pointes, jako jsou např., ale ne výhradně:

- antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid);
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol);
- některá antipsychotika
fenothiaziny (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, i.v. erythromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, i.v. vinkamin, methadon, astemizol, terfenadin. Prevence nízkých hladin draslíku a korekce v případě potřeby: 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 hladin draslíku a korekce v případě potřeby; zvláštní opatrnosti je třeba při léčbě digitalisem. Mají se používat nestimulační laxativa.

Přípravky s digitalisem:

Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu. Je třeba sledovat hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Alopurinol:

Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:**Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):**

I když jsou u některých pacientů některé kombinace prospěšné, může se stále vyskytnout hypokalemie nebo hyperkalemie (zejména u pacientů se selháním ledvin nebo pacientů s diabetem). Hladina draslíku v krevní plazmě a EKG mají být monitorovány a v případě potřeby, má být přehodnocena léčba.

Metformin:

Laktátová acidóza po podání metforminu, navozená možnou funkční renální insuficiencí v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Metforminu je třeba se vyhnout, překročí-li hladiny kreatininu v plazmě u mužů 15 mg/l (135 µmol/l) a u žen 12 mg/l (110 µmol/l).

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 způsobená kortikosteroidy).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

S ohledem na účinky jednotlivých složek v tomto kombinovaném přípravku na těhotenství a kojení se používání přípravku Gleperil Combi během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje. Přípravek Gleperil Combi je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Podávání přípravku Gleperil Combi se během kojení nedoporučuje. Je tedy nutné rozhodnout o přerušení kojení nebo léčby přípravkem Gleperil Combi s přihlédnutím k významu 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, 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 ledvinky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 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. Dlouhodobá expozice thiazidům během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy matky a uteroplacentární krevní perfúzi, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

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

Podávání přípravku Gleperil Combi v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení:

Podávání přípravku Gleperil Combi se během kojení nedoporučuje.

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. Může se objevit hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidů a hypokalemie.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

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

Podávání indapamidu se během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Společné pro perindopril a indapamid

Studie reprodukční toxicity nevykazovaly žádný vliv na fertilitu samic a samců potkanů (viz bod 5.3). Neočekávají se žádné účinky na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Obě léčivé látky, užívané samostatně nebo kombinované v přípravku Gleperil Combi, nemají žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, ale u některých pacientů mohou vzniknout individuální reakce způsobené nízkým krevním tlakem, 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 dvou procent pacientů léčených přípravkem Gleperil Combi se objevila hypokalemie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Nejčastěji hlášenými pozorovanými nežádoucími účinky jsou:

- s perindoprilem: závratě, bolesti hlavy, parestezie, dysgeuzie, porucha zraku, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.

- s indapamidem; hypokalemie, hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické, u subjektů s predispozicí na alergické a astmatické reakce a makulopapulární vyrážky.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh a jsou řazeny podle následující frekvence:

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 ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Perindopril	Indapamid
Infekce a infestace	Rinitida	Velmi vzácné	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofie	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
	Thrombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIAD)	Vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (hlavně dermatologické reakce u pacientů s predispozicí na alergické a astmatické reakce)	-	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*	-
	Hyperkalemie, reverzibilní po ukončení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*	-
	Hyponatremia (viz bod 4.4)	Méně časté*	Méně časté
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné
	Hypokalemie (viz bod 4.4)	-	Časté
	Hypochloremie	-	Vzácné

	Hypomagnezemie	-	Vzácné
Psychické poruchy	Poruchy nálady	Méně časté	-
	Poruchy spánku	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	-
	Zmatenost	Velmi vzácné	-
Poruchy nervového systému	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	-
	Možnost vzniku hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo
Poruchy oka	Porucha zraku	Časté	Není známo
	Myopie (viz bod 4.4)	-	Není známo
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	-	Není známo
	Choroidální efuze	-	Není známo
	Rozmazané vidění	-	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté	Vzácné
	Tinitus	Časté	-
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté*	-
	Tachykardie	Méně časté*	-
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie, fibrilace síní)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-

	Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Méně časté*	-
	Zrudnutí	Vzácné	-
	Raynaudův fenomén	Není známo	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospasmus	Méně časté	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-
Gastrointestinální poruchy	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
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo
	Abnormální funkce jater	-	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus	Časté	-
	Vyrážka	Časté	-
	Makulopapulární vyrážka	-	Časté
	Urtikarie (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
Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné	
Poruchy svalové a	Svalové křeče	Časté	Není

kosterní soustavy a pojivové tkáně			známo
	Možné zhoršení již existujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses	-	Není známo
	Artralgie	Méně časté*	-
	Myalgie	Méně časté*	Není známo
	Svalová slabost	-	Není známo
	Rhabdomyolýza	-	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin	Méně časté	-
	Anurie/Oligurie	Vzácné	-
	Akutní selhání ledvin	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté*	-
	Malátnost	Méně časté*	-
	Periferní edém	Méně časté*	-
	Pyrexie	Méně časté*	-
	Únava	-	Vzácné
Vyšetření	Zvýšení hladiny urey v krvi	Méně časté*	-
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Méně časté*	-
	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	Vzácné	-
	Zvýšená hodnota jaterních enzymů	Vzácné	Není známo
	Snížení hladiny hemoglobinu a hematokritu (viz bod 4.)	Velmi vzácné	-
	Zvýšení hladiny glukózy v krvi	-	Není známo
	Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	-	Není známo
	Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	Méně časté*	-

* *Frekvence vypočítaná 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.

4.9 Předávkování

Symptomy

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 rovnováhy elektrolytů (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku) a vody.

Léčba

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požitých látek výplachem žaludku a/nebo podáním aktivního 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.

Gleperil Combi je kombinovaný přípravek obsahující sůl perindopril-erbumin, inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu, a diuretikum 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 Gleperil Combi:

Gleperil Combi 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 také vyskytuje u pacientů s nízkou nebo normální koncentrací reninu. Perindopril je účinný 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 zlepšení výsledků 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 Gleperil Combi:

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje Gleperil Combi 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 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.

Účinek nízkodávkového kombinovaného přípravku Gleperil Combi na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl studován.

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

Ve studii PICXEL byli hypertenzní pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index masy levé komory (LVMI) > 120 g/m² u mužů a > 100 g/m² u žen) randomizováni buď na perindopril-erbumin 2 mg (odpovídající perindopril-arginin 2,5 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-erbumin 8 mg (odpovídající perindopril-arginin 10 mg)/indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno kombinací perindopril-erbumin 2 mg (odpovídající perindopril-arginin 2,5 mg)/indapamid 0,625 mg (oproti 20 % enalapilem 10 mg).

Na konci léčby se index masy levé komory snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid (-10,1 g/m²), než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m²) u všech randomizovaných skupin 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 při použití dávek perindoprilu a indapamidu vyšších, než jsou dávky schválené pro použití tohoto přípravku.

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

Související s perindoprilem:

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

Antihypertenzní účinek po užití jednorázové dávky je maximální mezi 4 a 6 hodinami 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 známk tachyfyaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén ohledně hypertenze.

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 přidáním 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 indapamidu má vztah ke zlepšení arteriální compliance a snížení celkového a arteriolárního periferního cévního odporu.

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a thiazidům 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 dále při krátkodobém, střednědobém a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) – údaje 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 ACE inhibitoru 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 k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátory 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.

Pediatrické použití

O užívání přípravku Gleperil Combi u dětí nejsou dostupné žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Související s přípravkem Gleperil Combi:

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

Eliminace

Perindoprilát je vylučován močí a terminální poločas nevázané frakce je přibližně 17 hodin, rovnovážný stav se dosáhne během 4 dnů.

Linearita/nelinearita

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a plazmatickou expozicí.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti:

Eliminace perindoprilátu je snížena u starších pacientů a také u pacientů se selháním srdce nebo ledvin.

Porucha funkce ledvin:

Při poruše funkce ledvin je potřebná úprava dávky závislosti na stupni poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu)

Při dialýze:

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 u člověka 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 nevede ke 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 poruchou funkce ledvin se farmakokinetické parametry nemění

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace perindoprilu a indapamidu má mírně vyšší toxicitu než 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).

Nicméně tyto nežádoucí účinky se projevují v dávkách odpovídajících značně zvýšené hranici bezpečnosti v porovnání s používanými terapeutickými dávkami.

Preklinické studie provedené separátně s perindoprilem a indapamidem neukázaly genotoxický ani kancerogenní potenciál. Reprodukční toxikologické studie neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu a fertilita nebyla narušena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrofobní koloidní oxid křemičitý

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený hliníkový sáček: 2 roky

2 měsíce po prvním otevření hliníkového sáčku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

PVC / PVdC – hliníkové blistry : Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neotevřené balení nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Po otevření hliníkového sáčku uchovávejte blistry při teplotě do 30 °C, v krabičce.

Hliník-hliníkové blistry: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30°C

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou balené v:

PVC/PVDC/Al blistrech vložených v ochranném hliníkovém sáčku, obsahujícím vysoušedlo chránící tablety před vlhkostí. Vysoušedlo se nesmí polykat.

Hliník-hliníkové blistry:

Tablety jsou baleny v hliníkovo-hliníkových blistrech balených v krabičce.

Velikosti balení:

30, 90 a 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

58/603/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 9. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 1. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 4. 2024