

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete

Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 1,669 mg perindopрила) in 0,625 mg indapamida.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 3,338 mg perindopрила) in 1,25 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

	Prenewel 2 mg/0,625 mg	Prenewel 4 mg/1,25 mg
laktoza (v eni tableti)	33,74 mg	67,48 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele barve, ovalne in rahlo izbočene

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov z esencialno hipertenzijo.

Prenewel 4 mg/1,25 mg je indiciran pri bolnikih, katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan pri monoterapiji s perindoprilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni odmerek je 1 tableta Prenewel 2 mg/0,625 mg enkrat na dan, in sicer zjutraj pred zajtrkom.

Če je mogoče, je priporočljiva individualna titracija odmerkov učinkovin.

Če se krvni tlak po enem mesecu zdravljenja ne uredi, lahko odmerek podvojimo, tako da bolnik jemlje 2 tableti Prenewel 2 mg/0,625 mg ali 1 tableto Prenewel 4 mg/1,25 mg enkrat na dan

Starejši (glejte poglavje 4.4)

Zdravljenje začnite z 1 tableto Prenewela 2 mg/0,625 mg enkrat na dan.

Ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)

Za bolnike s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min (0,5 ml/s)) je zdravilo kontraindicirano.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 ml/min in 60 ml/min (med 0,5 ml/s in 1 ml/s) je zdravljenje

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

priporočljivo začeti z ustreznim odmerkom posameznih učinkovin. Če je očistek kreatinina večji od 60 ml/min (1 ml/s), odmerka ni treba prilagajati.

Bolnikovo stanje običajno spremljamo s pogostim merjenjem količine kalija in kreatinina v serumu.

Jetrna okvara (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)

Pri hudi jetrni okvari je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Renewel pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Renewel se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije, povezane s perindoprilom:

- preobčutljivost na perindopril ali drug zaviralec angiotenzinske konvertaze,
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi pri predhodnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze,
- dedni ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- sočasna uporaba zdravila Renewel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Renewel se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5),
- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5),
- signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

Kontraindikacije, povezane z indapamidom:

- preobčutljivost na učinkovino ali katere koli druge sulfonamide,
- hudo okvarjeno ledvično delovanje (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min),
- jetrna encefalopatija,
- hudo okvarjeno jetrno delovanje,
- hipokaliemija,
- kombinacija z zdravili, ki niso uvrščena med antiaritmike, vendar podaljšujejo interval QT in povzročajo *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

Kontraindikacije, povezane s kombinacijo perindoprila in indapamida:

- preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,

Ker ni dovolj izkušenj pri zdravljenju, zdravila ne smejo jemati:

- dializni bolniki,
- bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

SmPCPIL148387_1	08.05.2020 – Updated: 08.05.2020	Page 2 of 24
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Skupna za perindopril in indapamid

Pri majhnih odmerkih kombinacije zdravila Renewel 2 mg/0,625 mg niso opazili pomembnega zmanjšanja neželenih učinkov zdravila v primerjavi z najmanjšimi odobrenimi odmerki posameznih učinkovin, razen pri hipokaliemiji (glejte poglavje 4.8). Če je bolnik hkrati izpostavljen dvema antihipertenzivoma, ki sta zanj nova, ni mogoče izključiti povečane pogostnosti idiosinkratičnih reakcij. Da bi zmanjšali tovrstno tveganje, morate bolnika pozorno spremljati.

Litij

Sočasna uporaba litija s kombinacijo perindopрила in indapamida običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Posebna opozorila, povezana s perindoprilom

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Kombinacije perindopрила in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Perindopril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali s prokainamidom, ali pri kombinaciji teh dejavnikov, še zlasti, če bolniki že imajo predhodno zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če perindopril uporabljamo pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov, bolnikom pa je treba naročiti, da zdravniku sporočijo pojav kakršnegakoli znaka okužbe (npr. vnetje grla, povišana telesna temperatura) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralcem ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride kadarkoli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in bolnika ustrezno spremljati ter zagotoviti, da simptomi popolnoma izginejo, preden se bolnika odpusti domov. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, se je stanje

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so bili pri lažšanju simptomov koristni antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko življenje ogrožajoč. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. To lahko vključuje subkutano injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali vzdrževanje prehodnih dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z uporabo zaviralcev ACE, je tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so v redkih primerih poročali o pojavu intestinalnega angioedema. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih so bili brez predhodnega angioedema obraza in z normalnimi vrednostmi C-1 esteraze. Angioedem so diagnosticirali s pomočjo CT slikanja trebušne votline, ultrazvoka ali pri kirurškem posegu, simptomi pa so prenehali po ukinitvi zaviralca ACE. Intestinalni angioedem moramo vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z bolečinami v trebuhu, ki jemljejo zaviralce ACE.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindopрила. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) ali vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožokrilcev (čebel, os) jemali zaviralce ACE, so poročali o posameznih primerih dolgotrajnih smrtno nevarnih anafilaktičnih reakcijah. Pri predpisovanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze bolnikom z alergijami, ki prestajajo desenzibilizacijsko zdravljenje, morate biti zato previdni, izogibati pa se jim morate pri tistih bolnikih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralec ACE kot tudi desenzibilizacijo, bi tovrstne reakcije lahko preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralca ACE najmanj 24 ur pred začetkom zdravljenja.

Anafilaktične reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL)

Redko je pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce angiotenzinske konvertaze med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom, prišlo do smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali zdravljenje z zaviralcem angiotenzinske konvertaze.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®) in se sočasno zdravijo z zaviralcem ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri takih bolnikih je treba premisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali pa o uporabi antihipertenzivnega zdravila iz druge skupine.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila,

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Posebna opozorila, povezana z indapamidom

Jetrna encefalopatija

Pri bolnikih s hudo okvarjenim jetrnim delovanjem lahko tiazidni in njim sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. Diuretik moramo v tem primeru takoj prenehati dajati.

Fotosenzitivnost

Pri jemanju tiazidov in sorodnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavijo fotosenzitivne reakcije, priporočamo prenehanje zdravljenja. Če je potrebno ponovno uvesti diuretik, priporočamo zaščito izpostavljenih delov kože pred soncem in pred umetnimi viri UVA žarkov.

Previdnostni ukrepi

Previdnostni ukrepi, povezani s kombinacijo perindoprila in indapamida

Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem

Za bolnike s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min (0,5 ml/s)) je zdravilo kontraindicirano.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne klinično zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo okvarjeno ledvično delovanje, moramo zdravljenje prekiniti in ga ponovno začeti bodisi z manjšim odmerkom ali le z eno od učinkovin.

Takšnim bolnikom moramo običajno pogosto meriti količino kalija in kreatinina v serumu – prvič po dveh tednih jemanja zdravila in nato vsaka dva meseca v obdobju uravnoveženega zdravljenja.

Ledvično odpoved so ugotavljali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali primarno ledvično odpovedjo vključno s stenozo ledvične arterije.

Zdravila običajno ne priporočamo v primeru obojestranske stenoze ledvične arterije ali stenoze arterije ene same delujoče ledvice.

Hipotenzija ter izguba vode in elektrolitov

Pri bolnikih s predhodnim pomanjkanjem natrija (zlasti pri tistih s stenozo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno znižanje krvnega tlaka. Sistematično moramo iskati klinične znake izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih ob sočasni diareji ali bruhanju. Pri teh bolnikih moramo redno meriti količino elektrolitov v plazmi.

Bolnikom z izrazito znižanim krvnim tlakom lahko damo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine.

Prehodno znižanje krvnega tlaka ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Ko dosežemo zadovoljiv krvni volumen in krvni tlak, lahko zdravljenje ponovno začnemo bodisi z zmanjšanim odmerkom bodisi le z eno od učinkovin.

Vrednosti kalija

Kombinacija perindoprila in indapamida ne prepreči pojava hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvarjenim ledvičnim delovanjem. Redno moramo spremljati količino kalija v serumu kot ob jemanju vsakega antihipertenziva, ki vsebuje diuretik.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Laktoza

Prenewel vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Previdnostni ukrepi, povezani s perindoprilom

Kašelj

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so odkrili suh vztrajen kašelj, ki je pojenjal po prenehanju zdravljenja. Etiologija tega simptoma je lahko iatrogena. Kadar je zaviralec angiotenzinske konvertaze še vedno najboljša izbira, lahko po lastni presoji kljub temu nadaljujete z zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in prenašanja perindopрила v samostojnem ali kombiniranem zdravljenju pri otrocih še niso ugotovili.

Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali, ledvične odpovedi (pri bolnikih s srčnim popuščanjem, zmanjšanjem količine vode in elektrolitov itd.)

Močno spodbujanje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema so opazili predvsem ob izraziti izgubi vode in elektrolitov (stroga dieta brez natrija ali daljše zdravljenje z diuretiki) pri bolnikih, ki so že na začetku imeli nizek krvni tlak, stenoza ledvične arterije, kongestivno srčno popuščanje ali cirozo z edemi in ascitesom.

Zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka, povečanje vrednosti kreatinina v serumu ali oboje, kar kaže na funkcionalno ledvično odpoved. Ta lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas, preden se pojavi, pa je lahko različen. Tem bolnikom moramo zdravilo uvajati v manjšem odmerku in ga potem postopoma povečevati.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja moramo opraviti preiskave ledvičnega delovanja in določiti koncentracijo kalija. Začetni odmerek nato prilagajamo glede na odziv krvnega tlaka, zlasti pri bolnikih s čezmerno izgubo vode in elektrolitov, da bi preprečili nenadno znižanje krvnega tlaka.

Ateroskleroza

Pri vseh bolnikih obstaja tveganje za znižan krvni tlak, toda pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali nezadostnim možganskim krvnim pretokom moramo biti še posebej previdni in zdravilo uvesti v majhnem odmerku.

Ledvično-žilna hipertenzija

Bolnike z ledvično-žilno hipertenzijo zdravimo z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci angiotenzinske konvertaze pri teh bolnikih lahko koristni, če čakajo na kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Zdravljenje moramo začeti v bolnišnici z majhnim odmerkom ter spremljati ledvično delovanje in vrednosti kalija, saj se je pri nekaterih bolnikih pojavilo funkcijsko ledvično popuščanje, ki pa je po prenehanju zdravljenja izginilo.

Odpoved srca/hudo srčno popuščanje

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (IV. razred) moramo zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z zmanjšanim začetnim odmerkom.

Bolnikom s hipertenzijo in koronarno insuficienco zdravljenja z blokatorji beta receptorjev se ne sme

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prenehati, ampak mu moramo dodati zaviralec angiotenzinske konvertaze.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih z od inzulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k zvišani koncentraciji kalija) mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja.

Etnične razlike

Kot ostali zaviralci ACE je tudi perindopril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina pri hipertenzivnih bolnikih črne rase.

Kirurški poseg /anestezija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo znižanje krvnega tlaka med anestezijo, zlasti kadar tudi anestetik deluje hipotenzivno. Zato priporočamo, da če je to mogoče, en dan pred kirurškim posegom ukinemo zdravljenje z zaviralci ACE s podaljšanim delovanjem, kot je perindopril.

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata moramo posebej previdno predpisovati zaviralce angiotenzinske konvertaze.

Okvarjeno delovanje jeter

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se v redkih primerih lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Vzrok nastanka tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pojavi zlatenica ali izrazito povečana aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so ledvična insuficienca, poslabšanje ledvične funkcije, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanje dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo zvišanje serumskega kalija (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan, zaviralce COX-2 in neselektivne nesteroidne antirevmatike (NSAID), imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim). Uporaba dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic vodi do znatnega povečanja koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno nevarne aritmije. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Previdnostni ukrepi, povezani z indapamidom

Ravnovesje vode in elektrolitov

Vrednosti natrija

Izmeriti jo moramo pred začetkom zdravljenja in meritve nato v rednih presledkih ponavljati. Vsi diuretiki lahko zmanjšajo vrednosti natrija, kar ima lahko hude posledice. Zmanjšanje vrednosti natrija

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

je lahko sprva asimptomatično, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Vrednosti kalija

Čezmerna izguba kalija s hipokaliemijo je veliko tveganje pri tiazidnih in sorodnih diuretikih.

Tveganje za pojav premajhnih vrednosti kalija (manj kot 3,4 mmol/l) moramo preprečiti pri določenih rizičnih skupinah bolnikov, kot so starejši in/ali podhranjeni, če jemljejo več različnih zdravil ali ne jemljejo zdravil, imajo cirozo z edemi in ascitesom, ishemično bolezen srca ali srčno popuščanje.

Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost glikozidov digitalisa in tveganje za pojav motenj srčnega ritma.

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako spadajo v rizično skupino, ne glede na to, ali je bolezen prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta dejavnika, ki spodbujata nastop hudih motenj srčnega ritma, ki lahko povzročijo smrt, zlasti *torsades de pointes*.

Vsem tovrstnim bolnikom moramo vrednosti kalija meriti pogosteje, njegove prve meritve v plazmi pa opraviti v prvem tednu zdravljenja.

Če opazimo hipokaliemijo, jo moramo odpraviti.

Vrednosti kalcija

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Izrazito povečanje lahko kaže na neodkrit hiperparatiroidizem. Pri teh bolnikih moramo zdravljenje prenehati in nato pregledati delovanje obščitnic.

Glukoza v krvi

Pomembno je, da bolnikom s sladkorno boleznijo merimo glukozo v krvi, zlasti pri hipokaliemiji.

Sečna kislina

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Ledvično delovanje in diuretiki

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje (vrednosti kreatinina manj kot približno 25 mg/l, se pravi 220 µmol/l pri odraslih). Starejšim bolnikom moramo prilagoditi vrednosti kreatinina v plazmi glede na starost, telesno maso in spol po Cockcroftovi formuli:

$$cl_{cr} = (140 - \text{starost}) \times \text{telesna masa} / 0,814 \times \text{vrednost kreatinina v plazmi},$$

pri čemer je:

- starost je izražena v letih,
- telesna masa v kilogramih,
- vrednost kreatinina v plazmi v µmol/l.

Ta formula je primerna za starejše moške, za ženske pa jo prilagodimo tako, da rezultat pomnožimo z 0,85.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, privede do zmanjšanja glomerulne filtracije. Ta lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine in kreatinina v krvi. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Športniki

Športnike moramo opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje, povezano s kombinacijo perindoprila in indapamida

Kombinacije, ki jih ne priporočamo

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko še poveča koncentracijo litija in poveča tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Uporabe kombinacije perindoprila in indapamida z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je potrebno skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni

Baklofen

Poveča antihipertenzivni učinek. Spremljati moramo krvni tlak ter ledvično delovanje in po potrebi prilagoditi odmere antihipertenziva.

Nesteroidni antirevmatiki (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan)

Ob sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilne kisline v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko vodi do povečanega tveganja za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možnostjo pojava akutne ledvične odpovedi, ter povečanja koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno oslABLJENIM delovanjem ledvic. Pri dajanju te kombinacije moramo biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom moramo dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic ob uvedbi sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost

Imipraminu podobni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki

Povečajo antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka).

Povezane s perindoprilom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Medsebojno delovanje, povezano s perindoprilom

Kontraindicirane kombinacije

Aliskiren

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Ekstrakorporealna zdravljenja

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.

Sakubitril/valsartan

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacije, ki jih ne priporočamo

Aliskiren

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Estramustin

Tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (spironolakton, triamteren v monoterapiji ali kombinaciji), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton,

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

triamteren ali amilorid, kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko znatno povečajo koncentracijo kalija v serumu (s potencialnim smrtnim izidom). Pri sočasni uporabi perindoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi dokazane hipokaliemije, jih moramo uporabljati previdno in pogosto spremljati koncentracijo kalija v serumu in elektrokardiogram.

Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni

Antidiabetična zdravila (inzulin, hipoglikemični sulfonamidi)

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindoprila.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerke postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščenju zdravljenem z diuretikom je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton)

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE: Pri zdravljenju srčnega popuščenja razreda II - IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40% obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro.

Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Racekadotril

Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (zdravila za zdravljenje akutne diareje).

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost

Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila. Sočasno jemanje z

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid
Sočasno jemanje z zaviralci ACE lahko poveča tveganje za pojav levkopenije.

Anestetiki

Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih sočasno zdravljenih z zaviralci ACE.

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Zlato

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zlatom v parenteralni obliki (natrijev aurotiomalat) in z zaviralci ACE, kot je perindopril, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Medsebojno delovanje, povezano z indapamidom

Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes

Zaradi tveganja za hipokaliemijo moramo indapamid uvesti previdno, kadar gre za sočasno uporabo z zdravili, ki povzročajo torsades de pointes, kot so: antiaritmiki skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); antiaritmiki skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol); nekateri nevroleptiki (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi nevroleptiki (pimozid); druge učinkovine, kot so bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin. Nizke vrednosti kalija moramo preprečiti in jih po potrebi urediti: spremljanje intervala QT.

Zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala

Povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija moramo spremljati in jih po potrebi urediti. Posebej moramo biti pozorni pri bolnikih, ki jemljejo glikozide digitalisa. Njim moramo predpisovati nestimulantna odvajala.

Srčni glikozidi

Hipokaliemija povečuje toksični učinek srčnih glikozidov. Spremljati moramo vrednosti kalija, opraviti elektrokardiografijo in po potrebi ponovno določiti zdravljenje.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Alopurinol

Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren)

Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Metformin

Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična odpoved, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Moškim z vrednostmi kreatinina v plazmi, večjimi od 15 mg/l (135 µmol/l), in ženskam z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) metformina ne smemo predpisovati.

Jodova kontrastna sredstva

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodnih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodnega kontrastnega sredstva moramo bolnika rehidrirati.

Kalcij (soli)

Tveganje za pojav povečanih vrednosti kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus

Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni čezmerne izgube soli in vode.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska uporaba)

Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje vode in natrija v telesu zaradi kortikosteroidov).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu glede na nosečnost in dojenje, zdravilo Prenewel ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti. Prenewel je kontraindiciran med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti.

Prenewel je kontraindiciran med dojenjem. Zato je potrebno z upoštevanjem pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti jemanje zdravila Prenewel.

Nosečnost

Povezano s perindoprilom

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Povezano z indapamidom

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnic). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko pri zarodku povzroči placentalno ishemijo in zaostajanje v rasti.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi indapamida boljše izogibati.

Dojenje

Prenewel je kontraindiciran med dojenjem.

Povezano s perindoprilom

Ker informacij o jemanju zdravila Prenewel v obdobju dojenja ni, uporaba zdravila Prenewel med dojenjem ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z indapamidom

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavi preobčutljivost na sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Indapamid je med dojenjem kontraindiciran.

Plodnost

Povezano s perindoprilom in z indapamidom

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost pri človeku ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv, povezan s perindoprilom, indapamidom ter kombinacijo perindoprila in indapamida

Nobena izmed obeh učinkovin niti posamezno niti v kombinaciji ne vpliva na budnost, vendar se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo individualne reakcije na znižanje krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

Zaradi teh učinkov se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Perindopril zavira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid.

Hipokaliemijo so opažali pri dveh odstotkih bolnikov, ki so jemali kombinacijo perindoprila in

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

indapamida (vrednost kalija < 3,4 mmol/l).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so jih opazili:

- s perindoprilom: omotica, glavobol, parestezija, disgevizija, okvara vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični krči in astenija.
- z indapamidom: preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam) in makulopapularni izpuščaj.

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		perindopril	indapamid
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	občasni*	-
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	aplastična anemija	-	zelo redki
	pancitopenija	zelo redki	-
	levkopenija	zelo redki	zelo redki
	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	hemolitična anemija	zelo redki	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam)	-	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	neznana
	hiperkalcemija	-	zelo redki
	izguba kalija s hipokaliemijo, ki je še posebej resna pri določenih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4)	-	neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja	občasni	-
	motnje spanja	občasni	-
	zmedenost	zelo redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	-
	glavobol	pogosti	redki

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	parestezija	pogosti	redki
	disgevizija	pogosti	-
	somnolenca	občasni*	-
	sinkopa	občasni*	neznana pogostnost
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).	zelo redki	-
	možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z jetrnim popuščanjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	neznana pogostnost
Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	neznana pogostnost
	miopija (glejte poglavje 4.4)	-	neznana pogostnost
	zamegljen vid	-	neznana pogostnost
	odstop žilnice	-	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavičica	pogosti	redki
	tinitus	pogosti	-
Srčne bolezni	palpitacije	občasni*	-
	tahikardija	občasni*	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	torsade de pointes (lahko smrtno) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost
Žilne bolezni	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki
	vaskulitis	občasni*	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-
	dispneja	pogosti	-
	bronhospazem	občasni	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	-
	zaprtje	pogosti	redki
	driska	pogosti	-
	dispepsija	pogosti	-
	navzea	pogosti	redki
	bruhanje	pogosti	občasni
	suha usta	občasni	redki
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter,	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

žolčnika in žolčevodov			pogostnost
	motnje delovanja jeter	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	-
	izpuščaj	pogosti	-
	makulopapularni izpuščaj	-	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	purpura	-	občasni
	hiperhidroza	občasni	-
	fotosenzitivne reakcije	občasni*	neznana pogostnost
	pemfigoid	občasni*	-
	poslabšanje psoriaze	redki*	-
	multiformni eritem	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	pogosti	-
	možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa	-	neznana pogostnost
	artralgija	občasni*	-
	mialgija	občasni*	-
Bolezni sečil	ledvično popuščanje	občasni	-
	akutna ledvična odpoved	zelo redki	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	-
	bolečina v prsih	občasni*	-
	splošno slabo počutje	občasni*	-
	periferni edem	občasni*	-
	pireksija	občasni*	-
	utrujenost	-	redki
Preiskave	zvišanje vrednosti sečnine v krvi	občasni*	-
	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi	občasni*	-
	zvišanje vrednosti bilirubina v krvi	redki	-
	zvišanje vrednosti jetrnih encimov	redki	neznana pogostnost
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	zvišanje vrednosti glukoze v krvi	-	neznana pogostnost
	zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi		neznana pogostnost
	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	občasni*	-

*Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

preskušanj

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet povezan z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najverjetnejši neželeni učinek pri prevelikem odmerjanju je znižan krvni tlak, ki ga včasih spremljajo slabost, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje v anurijo (zaradi hipovolemije). Lahko nastanejo motnje ravnovesja soli in vode (hiponatremija, hipokaliemija).

Zdravljenje

Prvi ukrepi so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca, dajanjem aktivnega oglja ali obojim. Sledi naj ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočine in elektrolitov do normalizacije. Če ima bolnik izrazito znižan krvni tlak, ga namestite v ležeč položaj z dvignjenimi nogami. Če je treba, mu lahko daste intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali uporabite kakršenkoli drug postopek za večanje volumna.

Perindoprilat, aktivni presnovek perindoprila, je mogoče dializirati (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki, oznaka ATC: C09BA04.

Zdravilo Renewel je kombinacija perindoprila, *terc-butilaminijeve* soli, zaviralca angiotenzinske konvertaze in indapamida, klorosulfamoilskega diuretika. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti posameznih učinkovin ter iz lastnosti, ki nastanejo zaradi sinergističnega delovanja obeh učinkovin v kombinaciji.

Farmakološki mehanizem delovanja, povezan s kombinacijo perindoprila in indapamida

V kombinaciji se antihipertenzivna učinka obeh učinkovin sinergistično seštevata.

Farmakološki mehanizem delovanja, povezan s perindoprilom

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze, encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor. Ta encim spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

razgradnjo vazodilatatorja bradikinina v neaktivne heptapeptide.

To povzroča, da se:

- zmanjša izločanje aldosterona,
- poveča aktivnost renina v plazmi, ker aldosteron nima več negativnega povratnega učinka,
- zmanjša skupni periferni upor, s prednostnim delovanjem na žilno mrežje v mišičju in ledvicah, brez sočasnega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Antihipertenzivni učinek perindoprila ugotavljamo tudi pri bolnikih z majhnimi ali normalnimi koncentracijami renina.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki so neaktivni.

Perindopril zmanjšuje delo srca:

- z vazodilatacijskim učinkom na vene, ki verjetno nastaja zaradi sprememb presnove prostaglandinov: zmanjšanje predobremenitve (preload),
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve (afterload).

Raziskave pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje levih in desnih prekatnih polnilnih tlakov,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca ter izboljšanje srčnega indeksa,
- povečanje regionalnega krvnega pretoka v mišičju.

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega testa.

Farmakološki mehanizem delovanja, povezan z indapamidom

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem in je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Indapamid zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Povečuje izločanje natrija in kloridov z urinom ter v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija, s čimer povečuje izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Značilnosti antihipertenzivnega učinka, povezane s kombinacijo perindoprila in indapamida

Pri bolnikih s hipertenzijo ima zdravilo ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje. Njegov antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Znižanje krvnega tlaka dosežemo v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije. Po prekinitvi zdravljenja ni povratnega učinka. V kliničnih preskušanjih je sočasno jemanje perindoprila in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin v monoterapiji.

Učinek kombinacije nizkih odmerkov 2 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida na srčnožilno zbolewnost in umrljivost še ni raziskan.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL (Perindopril/Indapamide in a Double-Blind Controlled Study Versus Enalapril in Left Ventricular Hypertrophy) so proučevali učinek kombinacije perindoprila in indapamida na hipertrofijo levega prekata v primerjavi z enalaprilom v monoterapiji.

V študiji PICXEL so bolnike s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata (opredeljeno kot indeks mase levega prekata > 120 g/m² pri moških in > 100 g/m² pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali 2 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida ali 10 mg enalapрила enkrat na dan 1 leto. Odmerek so prilagajali glede na urejanje krvnega tlaka do največ 8 mg perindoprila in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapрила enkrat na dan. 34 % bolnikov je vso študijo jemalo odmerek 2 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida, medtem ko je 10 mg enalapрила do konca jemalo 20 % bolnikov.

Na koncu zdravljenja se je indeks mase levega prekata v celotni populaciji naključno razvrščenih bolnikov signifikantno bolj zmanjšal ob perindoprilu in indapamidu (-10,1 g/m²) v primerjavi z enalaprilom (-1,1 g/m²). Razlika v spremembi indeksa mase levega prekata med skupinama je znašala -8,3 (95-% interval zaupanja -11,5 do -5; P < 0,0001).

Učinek na indeks mase levega prekata je bil še boljši ob jemanju višjih odmerkov perindoprila in indapamida.

Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razvrščeni populaciji je znašala

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

-5,8 mm Hg (95-% interval zaupanja -7,9 do -3,7; $P < 0,0001$) za sistolični in -2,3 mm Hg (95-%interval zaupanja -3,6 do -0,9; $P = 0,0004$) za diastolični krvni tlak v korist perindopрила in indapamida.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Značilnosti antihipertenzivnega učinka, povezane s perindoprilom

Perindopril je učinkovit pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno ali hudo. Znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ugotavljamo leže in sede.

Antihipertenzivni učinek po enkratnem odmerku je največji 4 do 6 ur po jemanju in se ohrani 24 ur.

Po 24 urah je stopnja rezidualnega zaviranja angiotenzinske konvertaze velika, približno 80 %.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, dosežemo normalizacijo krvnega tlaka po enem mesecu in jo ohranimo brez tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne povzroči povratnega učinka, t. j. poslabšanja hipertenzije.

Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti, obnavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Po potrebi lahko z dodatkom tiazidnega diuretika dosežemo dodaten sinergistični učinek. S kombiniranjem zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjšamo tveganje za pojav hipokaliemije, ki sicer obstaja pri uporabi diuretikov v monoterapiji.

Značilnosti antihipertenzivnega učinka, povezane z indapamidom

Indapamid ima v monoterapiji antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Ta učinek se pojavlja že pri odmerkih, ki imajo le majhne diuretične lastnosti.

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren z izboljšanjem podajnosti arterij in zmanjšanjem skupnega in arteriolarnega perifernega žilnega upora. Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Če povečujemo odmerke tiazidnih in sorodnih diuretikov prek priporočenih, doseže antihipertenzivni učinek plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Torej če zdravljenje ni učinkovito, odmerka tega zdravila ne smemo povečevati.

Indapamid pri bolnikih s hipertenzijo kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- nima nobenega vpliva na presnovo lipidov – trigliceridov, holesterola v lipoproteinih majhne

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- gostote in holesterola v lipoproteinih velike gostote,
ne vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi zdravila Prenewel pri otrocih ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezane z zdravilom Prenewel

Sočasno jemanje perindopрила in indapamida ne spremeni njunih farmakokinetičnih lastnosti v primerjavi z ločenim jemanjem.

Povezane s perindoprilom

Absorpcija in biološka uporabnost

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovna doba perindopрила v plazmi znaša 1 uro.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki terc-butilaminijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindopрила vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa odstranjuje z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je dosežemo v 4 dneh.

Linearnost/nelinearnost

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindopрила in izpostavljenostjo v plazmi.

Posebne populacije

Starejši

Odstranjevanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina).

Pri dializi

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min (1,17 ml/s).

Ciroza

Pri bolnikih s cirozo je farmakokinetika perindopрила spremenjena: jetrni očistek osnovne spojine se

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zmanjša za polovico. Kljub temu se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Povezane z indapamidom

Absorpcija

Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavil.

Pri ljudeh doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po peroralnem jemanju.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

Biotransformacija in izločanje

Razpolovna doba izločanja je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Večkratno jemanje ne povzroča kopičenja zdravila. Indapamid se iz telesa odstranjuje pretežno z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se farmakokinetika ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija perindopriila in indapamida je nekoliko bolj toksična kot posamezni učinkovini. Pri podganah so opazili reverzibilne poškodbe ledvic, kombinacija je toksično delovala na prebavila pri psih. Kaže tudi, da je pri podganah toksičnost za samice povečana v primerjavi s perindoprilom. Vendar pa se navedeni neželeni učinki pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja.

Predklinične študije, izvedene ločeno s perindoprilom in z indapamidom, niso pokazale genotoksičnega ali karcinogenega učinka. Reprodukcijske toksikološke študije niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti in plodnost ni bila okvarjena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
natrijev hidrogenkarbonat
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 tablet (1 pretisni omot po 30 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 tablet (3 pretisni omoti po 30 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet (1 pretisni omot po 30 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet (3 pretisni omoti po 30 tablet), v škatli.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 30 tablet (1 pretisni omot po 30 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija, Al-folija): 90 tablet (3 pretisni omoti po 30 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 30 tablet (1 pretisni omot po 30 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.
 Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 90 tablet (3 pretisni omoti po 30 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/01280/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 1. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 4. 2012

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 12. 2020