

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

## 1. IME ZDRAVILA

Prenewel 8 mg/2,5 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 6,68 mg perindopрила) in 2,5 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena tableta vsebuje 134,96 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele barve, ovalne, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Prenewel 8 mg/2,5 mg je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindopрила in indapamida z isto kombinacijo jakosti.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Običajni odmerek je 1 tableta zdravila Prenewel 8 mg/2,5 mg enkrat na dan, in sicer zjutraj pred zajtrkom.

Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši (glejte poglavje 4.4)*

Pri starejših bolnikih je potrebno koncentracijo plazemskega kreatinina prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol. Starejši bolniki se lahko zdravijo, če imajo normalno ledvično delovanje in glede na odziv krvnega tlaka.

#### *Ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)*

Pri bolnikih s hudo ali z zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina manjši kot 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

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

#### *Jetrna okvara (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)*

Pri hudo okvarjenem jetrnem delovanju je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno okvarjenim jetrnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati.

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

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Prenewel 8 mg/2,5 mg pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Prenewel 8 mg/2,5 mg se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

### **4.3 Kontraindikacije**

#### Povezane s perindoprilom:

- preobčutljivost na učinkovino ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE);
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi pri predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.4);
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- sočasna uporaba zdravila Prenewel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan Zdravila Prenewel 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).

#### Povezane z indapamidom:

- preobčutljivost na učinkovino ali katere koli druge sulfonamide;
- zmerna in huda ledvična okvara (očistek kreatinina pod 60 ml/min);
- jetrna encefalopatija;
- hudo okvarjeno jetrno delovanje;
- hipokaliemija;
- na splošno velja, da to zdravilo ni priporočljivo v kombinaciji z zdravili, ki niso uvrščena med antiaritmike in povzročajo *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5);
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

#### Povezane z zdravilom Prenewel:

- 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**

#### Skupna za perindopril in indapamid:

#### *Litij:*

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

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

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 perindopriila in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ni priporočljiva (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 prispeva k navedenim stanjem. 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 običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so bili pri lajšanju simptomov koristni antihistaminiki. Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrtno nevaren. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo 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

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

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 (glejte poglavje 4.3). 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 drugih zaviralcev neprilizina (NEP) (npr. racekadotrila) in zaviralcev ACE lahko prav tako poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z zaviralci NEP (npr. racekadotrilom) je zato potrebno pri bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

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.

#### *Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo:*

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožekrilcev (čebel, os) prejeli zaviralce ACE, so poročali o posameznih primerih dolgotrajnih smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Pri uporabi zaviralcev ACE pri bolnikih z alergijami, ki prestajajo desenzibilizacijsko zdravljenje, moramo biti zato previdni, izogibati pa se jim moramo 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.

#### *Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL):*

Redko je pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE 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, 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).

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

Povezana z indapamidom:

*Jetrna encefalopatija*

Pri bolnikih z 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

Skupni za perindopril in indapamid:

*Okvarjeno ledvično delovanje*

Pri bolnikih s hudo in zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina manjši kot 60 ml/min) je zdravljenje 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 morda ponovno začeti bodisi z manjšim odmerkom ali le z eno od učinkovin.

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

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

Zdravila se običajno ne priporoča 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 hipotenzijo. 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 raven elektrolitov v plazmi.

Bolnikom z izrazito hipotenzijo lahko damo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine.

Prehodna hipotenzija 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 perindopрила in indapamida ne prepreči pojava hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično odpovedjo. Kot ob jemanju vsakega antihipertenziva v kombinaciji z diuretikom moramo redno spremljati raven kalija v plazmi.

Povezani s perindoprilom:

*Kašelj:*

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o suhem kašlju, za katerega je značilno, da je vztrajen in po prenehanju zdravljenja mine. Če se pojavi, je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec ACE še vedno najboljša izbira, lahko razmislimo o nadaljevanju zdravljenja.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in prenašanje perindopрила, v samostojnem ali kombiniranem zdravljenju, pri otrocih in mladostnikih še nista bila dokazana.

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

*Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali ledvične insuficiencie (pri bolnikih s srčnim popuščanjem, izgubo vode in elektrolitov itd.):*

Močno spodbujanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron so opazili predvsem ob izraziti izgubi vode in elektrolitov (dieta s strogo omejitvijo 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 sistema renin-angiotenzin-aldosteron z zaviralcem ACE povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže funkcionalno ledvično insuficienco. Ta lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas, preden se pojavi, pa je lahko različen. Takšnim bolnikom se mora zdravilo uvajati v manjšem odmerku in ga 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.

*Ledvičnožilna hipertenzija:*

Bolnike z renovaskularno hipertenzijo se zdravi z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci ACE lahko koristni pri tistih bolnikih, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Zdravljenje z zdravilom Prenewel 8 mg/2,5 mg ni primerno za bolnike z ugotovljeno zožitvijo ledvične arterije ali s sumom nanjo, ker je treba zdravljenje začeti v bolnišnici z manjšim odmerkom, kot je v zdravilu Prenewel 8 mg/2,5 mg.

*Odpoved srca/hudo srčno popuščanje:*

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (IV. razred) se mora zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z zmanjšanim začetnim odmerkom, zato zdravilo Prenewel 8 mg/2,5 mg ni primerno za začetno odmerjanje. Bolnikom s hipertenzijo in koronarno insuficienco se zdravljenja z blokatorji beta receptorjev ne sme prekiniti, ampak je potrebno zaviralec ACE dodati k zdravljenju z blokatorji beta receptorjev.

*Bolniki s sladkorno boleznijo:*

Pri bolnikih z od inzulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k zvišani koncentraciji kalija) zdravljenje z zdravilom Prenewel 8 mg/2,5 mg ni primerno, ker 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 insulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

*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 ACE lahko med anestezijo povzročijo hipotenzijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno. Zato se priporoča, da se, če je to mogoče, en dan pred kirurškim posegom ukine zdravljenje z zaviralci ACE s podaljšanim delovanjem, kot je perindopril.

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

*Zožitev aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija:*

Zaviralce ACE je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata.

*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 z zaviralcem ACE 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, acetilsalicilne kisline  $\geq 3$  g/dan, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov (NSAID), imunosupresivnih zdravil, kot sta ciklosporin ali takrolimus). 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).

*Povezani z indapamidom:*

*Ravnovesje vode in elektrolitov:*

*Vrednosti natrija:*

Izmeriti jih moramo pred začetkom zdravljenja in meritve nato v rednih presledkih ponavljati. Zmanjšanje koncentracije natrija 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 koncentracij kalija (manj kot 3,4 mmol/l) moramo preprečiti pri določenih rizičnih skupinah bolnikov, kot so starejši in/ali podhranjeni, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil ali ne, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom, koronarnih bolnikih in bolnikih s srčnim popuščanjem.

Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost srčnih glikozidov 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.

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

*Vrednosti kalcija:*

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje koncentracije kalcija v plazmi. Izrazito povišane vrednosti lahko kažejo 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 (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 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 koncentracij sečnine in kreatinina v krvi. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo ledvično okvaro.

*Športniki:*

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

*Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem*

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida, lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem 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 z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Laktoza

Zdravilo 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".



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

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Skupne za perindopril in indapamid:

##### *Kombinacije, ki jih ne priporočamo:*

**Litij:** pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Uporabe kombinacije perindopрила 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 in delovanje ledvic ter po potrebi prilagoditi odmerek antihipertenziva.
- **Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino  $\geq 3$  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 (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.

##### *Kontraindicirane kombinacije (glejte poglavje 4.3):*

- **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).

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

*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 obolenost 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).
- Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid...), kalijeve soli: Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Kombinacija perindopрила z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte odstavek 'Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost'.
- Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

*Kombinacije, pri katerih moramo biti posebej previdni:*

- Antidiabetična zdravila (inzulin, peroralni hipoglikemiki): 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 perindopрила.  
*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 odmerek postopoma povečevati. *Pri kongestivnem srčnem popuščanju 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 popuščanja 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

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

- 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 perindopрила. Sočasno jemanje z 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 (glejte poglavje 4.4).
- Anestetiki: zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov (glejte poglavje 4.4).
- 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).
- 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.
- 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.

*Povezane 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 razreda IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); antiaritmiki razreda 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 znižujejo raven kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala: povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija moramo spremljati in po potrebi urediti; posebej moramo biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Predpisovati moramo nestimulantna odvajala.
- Pripravki digitalisa: hipokaliemija poveča toksične učinke digitalisa. Spremljati moramo vrednosti kalija in elektrokardiogram ter po potrebi ponovno določiti zdravljenje.
- 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.

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

- **Metformin:** laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična insuficienca, 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.
- **Jodirana kontrastna sredstva:** pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodnega kontrastnega sredstva moramo bolnika rehidrirati.
- **Kalcij (soli):** tveganje za pojav povišanih ravni kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.
- **Ciklosporin, takrolimus:** tveganje za zvišanje ravni kreatinina brez spremembe ravni 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 te kombinacije na nosečnost in dojenje, uporaba zdravila Prenewel v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravilo Prenewel je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Zdravilo Prenewel je kontraindicirano med dojenjem. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Prenewel, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### 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).

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 poglavji 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 lahko zmanjša materin volumen plazme kot tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno 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 bolje izogibati.

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

### Dojenje

Zdravilo Prenewel je kontraindicirano med dojenjem

#### *Povezano s perindoprilom:*

Ker podatkov o uporabi perindoprila med dojenjem ni na voljo, se jemanja perindoprila ne priporoča in je v obdobju dojenja bolje preiti na alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti če je dojenec novorojenček ali nedonošenček.

#### *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 sposobnost vožnje in upravljanja strojev, 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. V kliničnih raziskavah so pri 6 odstotkih bolnikov, ki so jemali kombinacijo 8 mg perindoprila in 2,5 mg indapamida, ugotovili hipokaliemijo (vrednosti 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. Tabelarični seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih kategorijah pogostnosti:

- 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  $< 1/1.000$ ),

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

- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| MedDRA<br>Organski sistem                            | Neželeni učinki  | Pogostnost  |            |
|--|--|-------------|------------|
|  |  | perindopril | indapamid  |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>             | rinitis  | zelo redki  | -          |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>          | 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 |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                     | trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)   | zelo redki  | zelo redki |
|  | preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam) | -           | pogosti    |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                | 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    |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                           | spremembe razpoloženja   | občasni     | -          |
|  | motnje spanja  | občasni     | -          |
|  | zmedenost  | zelo redki  | -          |
| <b>Bolezni živčevja</b>                              | omotica  | pogosti     | -          |
|  | glavobol   | pogosti     | redki      |
|  | parestezija  | pogosti     | redki      |
|  | disgevzija   | pogosti     | -          |
|  | somnolenca   | občasni*    | -          |
|  | sinkopa  | občasni*    | neznana    |
|  | 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    |
| <b>Očesne bolezni</b>                                | okvara vida  | pogosti     | neznana    |
|  | miopija (glejte poglavje 4.4)  | -           | neznana    |
|  | zamegljen vid  | -           | neznana    |
|  | odstop žilnice   | -           | neznana    |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> | vertoglavica   | pogosti     | redki      |
|  | tinitus  | pogosti     | -          |
| <b>Srčne bolezni</b>                                 | palpitacije  | občasni*    | -          |
|  | tahikardija  | občasni*    | -          |

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

|  |   |            |            |
|--|---|------------|------------|
|  | 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    |
| <b>Žilne bolezni</b>   | hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)  | pogosti    | zelo redki |
|  | vaskulitis  | občasni*   | -          |
|  | Raynaudov fenomen   | neznana    | -          |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> | kašelj (glejte poglavje 4.4)  | pogosti    | -          |
|  | dispneja  | pogosti    | -          |
|  | bronhospazem  | občasni    | -          |
|  | eozinofilna pljučnica   | zelo redki | -          |
| <b>Bolezni prebavil</b>  | 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 |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   | hepatitis (glejte poglavje 4.4)   | zelo redki | neznana    |
|  | motnje delovanja jeter  | -          | zelo redki |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                | 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    |
|  | pemfigoid   | občasni*   | -          |
|  | poslabšanje psoriaze  | redki*     | -          |
|  | multiformni eritem  | zelo redki | -          |
|  | toksična epidermalna nekroliza  | -          | zelo redki |
| Stevens-Johnsonov sindrom                                      | -   | zelo redki |            |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   | mišični krči  | pogosti    | -          |
|  | možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa   | -          | neznana    |
|  | artralgija  | občasni*   | -          |
|  | mialgija  | občasni*   | -          |
| <b>Bolezni sečil</b>   | ledvično popuščanje   | občasni    | -          |
|  | akutna ledvična odpoved   | zelo redki | zelo redki |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                             | erektilna disfunkcija   | občasni    | -          |
| <b>Splošne težave</b>  | astenija  | pogosti    | -          |

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

|   |   |            |         |
|---|---|------------|---------|
| <b>in spremembe na mestu aplikacije</b>             | bolečina v prsih  | občasni*   | -       |
|   | splošno slabo počutje   | občasni*   | -       |
|   | periferni edem  | občasni*   | -       |
|   | pireksija   | občasni*   | -       |
|   | utrujenost  | -          | redki   |
| <b>Preiskave</b>                                    | zvišanje vrednosti sečnine v krvi                                   | občasni*   | -       |
|   | zvišanje vrednosti kreatinina v krvi                                | občasni*   | -       |
|   | zvišanje vrednosti bilirubina v krvi                                | redki      | -       |
|   | zvišanje vrednosti jetrnih encimov                                  | redki      | neznana |
|   | znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4) | zelo redki | -       |
|   | zvišanje vrednosti glukoze v krvi                                   | -          | neznana |
|   | zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi                             | -          | neznana |
|   | podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)  | -          | neznana |
| <b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b> | padec   | občasni*   | -       |

\* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih 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 zdravljenjem 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 perindopрила, je mogoče dializirati (glejte poglavje 5.2).



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

## 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 Prenewel 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.

#### 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 razgradnjo vazodilatatorja bradikininina 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.

##### 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.

#### Farmakodinamični učinki

##### Povezani 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.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL (Perindopril/Indapamide in

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

a Double-Blind Controlled Study Versus Enalapril in Left Ventricular Hypertrophy) so proučevali učinek kombinacije perindopрила 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/m<sup>2</sup> pri moških in > 100 g/m<sup>2</sup> pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali 2 mg perindopрила 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 perindopрила in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapрила enkrat na dan. 34 % bolnikov je vso študijo jemalo odmerek 2 mg perindopрила 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/m<sup>2</sup>) v primerjavi z enalaprilom (-1,1 g/m<sup>2</sup>). 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 perindopril 8 mg/indapamid 2,5 mg. Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razvršeni populaciji je znašala -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.

#### Povezani s perindoprilom

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

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

#### *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

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

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.

#### *Pediatrična populacija*

Podatkov o uporabi zdravila Renewel pri otrocih ni na voljo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Farmakokinetične lastnosti, povezane s kombinacijo perindoprila in indapamida

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

### Farmakokinetične lastnosti, povezane s perindoprilom

#### Absorpcija in biološka uporabnost

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila 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 na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

#### Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindoprila 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 perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

#### Posebne populacije

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

*Starejši:*

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim popuščanjem ali bolniki z ledvično odpovedjo.

*Ledvična okvara:*

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

*Pri dializi:*

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

*Ciroza:*

Pri bolnikih s cirozo je farmakokinetika perindopriila spremenjena: jetrni očistek osnovne spojine se zmanjša za polovico. Kljub temu se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Farmakokinetične lastnosti, 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 zdravila.

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 niso opazili povečanja sprememb na ledvicah, vendar je kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih ter toksično na samice podgan brez kakršnega koli teratogenega učinka. Vendar pa se navedeni neželeni učinki pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja.

Povezani s perindoprilom

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Toksikološke študije razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic ter povečan obporodni in poporodni pogin. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah podgan.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opažali karcinogenosti.

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

### Povezani z indapamidom

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40-kratni do 8000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali naraščanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitna simptoma zastrupitve v študijah o akutni toksičnosti indapamida intravensko ali intraperitonealno sta bila povezana s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija. Reprodukcijske toksikološke študije niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti in plodnost ni bila okvarjena. Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

## **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.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

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): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 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/07/01280/013-014

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. 1. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 4. 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 12. 2020