

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Neoprenewel 10 mg/2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg argininijevega perindoprilata (kar ustreza 6,790 mg perindopriila) in 2,5 mg indapamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela ali skoraj bela, okrogla, bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako A2 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Neoprenewel 10 mg/2,5 mg tablete je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindopriila in indapamida z isto kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni odmerek je ena tableta zdravila Neoprenewel 10 mg/2,5 mg enkrat na dan, ki jo je najbolje vzeti zjutraj, pred zajtrkom.

Starejši (glejte poglavje 4.4)

Pri starejših bolnikih je treba 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 pod 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Običajno zdravniško spremljanje naj zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

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 kombinacije argininijevega perindoprilata in indapamida pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravilo Neoprenewel se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

PI_Text048177_2	05.05.2023 - Updated:	Page 1 of 23
-----------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 ob predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Neoprenewel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba ob zdravljenju s kombinacijo sakubitril/valsartan (glejte 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.
- Jetrna encefalopatija.
- Huda jetrna okvara.
- Hipokaliemija.

Povezane z zdravilom Neoprenewel:

- Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda in zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina pod 60 ml/min).

Ker ni dovolj terapevtskih izkušenj, zdravila Neoprenewel ne smete uporabljati pri:

- bolnikov na dializi,
- bolnikov z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Skupna za perindopril in indapamid:

Litij

Sočasne uporabe litija s kombinacijo perindopрила in indapamida običajno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Povezana s perindoprilom:

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev 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 receptorjev 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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo 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 nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, običajno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno določanje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vnetem žrelu ali zvišani telesni temperaturi) (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 zmanjšane ledvične delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Preobčutljivost in angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. Pri tovrstnih bolnikih morate zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in bolnika ustrezno spremljati ter zagotoviti, da simptomi popolnoma izginejo, preden bolnika odpustite. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, antihistaminiki pa so jim pomagali pri lajšanju simptomov.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je takoj potrebno ustrezno zdravljenje, ki lahko obsega subkutano dajanje raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml) in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so jemali zaviralce ACE, so v primerjavi z drugimi bolniki opazili večjo pojavnost angioedema.

Pri bolnikih z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je tveganje za njegov nastanek ob jemanju zaviralca ACE večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opazili angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in imeli so normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Sočasna uporaba perindopрила s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Če bolnik prekine zdravljenje s

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenje s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Sočasna uporaba drugih zaviralcev neprilizina (NEP) (npr. racekadotriola) 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 mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa):

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), je lahko povečano tveganje za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Poročali so, da je nekaj posameznih bolnikov doživelo dolgotrajne, smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije, ko so prejeli zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožokrilcev (čebel, os). Pri uporabi zaviralcev ACE pri bolnikih z alergijami, ki prestajajo desenzibilizacijsko zdravljenje, morate biti previdni in se jim izogibati pri tistih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Tovrstne reakcije bi lahko preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE najmanj 24 ur pred zdravljenjem pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralce ACE kot tudi desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstran sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69) in sočasno jemali zaviralce ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

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

Zdravljenje 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).

Povezana z indapamidom

Jetrna encefalopatija

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidni in tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Jemanje diuretika morate v takšnem primeru takoj prekiniti.

Fotosenzitivnost

Pri bolnikih, ki so jemali tiazidne in sorodne diuretike, so poročali o primerih fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem bolnik doživi fotosenzitivno reakcijo, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje. Če menite, da bi bilo potrebno ponovno uvesti diuretik, je priporočljivo, da si bolnik izpostavljen predele kože zaščiti pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Previdnostni ukrepi

Skupni za perindopril in indapamid

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo in zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko ledvično popuščanje, morate zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno uvesti, v manjšem odmerku ali le z eno od učinkovin.

Pri tovrstnih bolnikih običajno zdravniško spremljanje zajema pogoste meritve kalija in kreatinina: po dveh tednih zdravljenja in nato vsaka dva meseca v obdobju stabiliziranega zdravljenja. O odpovedi ledvic so poročali 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 ene same delujoče ledvice.

Hipotenzija ter izguba vode in elektrolitov

Ob že obstoječem pomanjkanju natrija (zlasti pri bolnikih s stenozo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo. Zato morate bolnike sistematično preiskovati, da ugotovite klinične znake izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z vmesno epizodo diareje ali bruhanja. Pri tovrstnih bolnikih morate redno meriti elektrolite v plazmi.

Pri bolnikih z izrazito hipotenzijo je lahko potrebna intravenska infuzija izotonične fiziološke raztopine.

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Ko ponovno vzpostavite zadovoljiv volumen krvi in krvni tlak, lahko zdravljenje spet uvedete, v zmanjšanem odmerku ali le z eno od učinkovin.

Vrednosti kalija

Kombinacija perindoprila in indapamida ne prepreči pojava hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvičnim popuščanjem. Kot ob jemanju vsakega antihipertenziva v kombinaciji z diuretikom morate redno meriti vrednosti kalija v plazmi.

Povezani s perindoprilom

Kašelj

Pri jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o suhem kašlju. Značilno je, da je trdovraten in preneha po ukinitvi zdravljenja. Če opazite ta simptom, upoštevajte, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec angiotenzinske konvertaze še vedno najboljša izbira, lahko razmislite o nadaljevanju zdravljenja.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in prenašanja perindoprila v monoterapiji ali kombinaciji pri otrocih in mladostnikih niso ugotavljali.

Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali ledvičnega popuščanja (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 imeli že na začetku nizek krvni tlak, stenozo ledvične arterije, kongestivno srčno popuščanje ali cirozo z edemi in ascitesom.

Zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže na funkcijsko ledvično popuščanje. To lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas do pojava pa je lahko različen.

Takšnim bolnikom morate zdravilo nato uvajati v manjšem odmerku in ga postopoma povečevati.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja morate opraviti preiskave delovanja ledvic in vrednosti kalija. Začetni odmerek nato prilagajajte glede na odziv krvnega tlaka, zlasti pri bolnikih z izgubo vode in elektrolitov, da bi preprečili nenaden pojav hipotenzije.

Ateroskleroza

Pri vseh bolnikih obstaja tveganje za hipotenzijo, vendar morate biti še posebej previdni pri tistih z ishemično boleznijo srca ali nezadostnim možganskim krvnim pretokom in zdravilo uvesti v majhnem odmerku.

Ledvičnožilna hipertenzija

Bolnike z ledvičnožilno hipertenzijo zdravite z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko koristni pri tistih bolnikih z ledvičnožilno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Zdravljenje z zdravilom Neoprenewel 10 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 Neoprenewel 10 mg/2,5 mg.

Odpoved srca/hudo srčno popuščanje

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (IV. razred) zdravljenje z zdravilom Neoprenewel 10 mg/2,5 mg ni primerno, saj mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Bolnikom s hipertenzijo in ishemično boleznijo srca ne smete ukiniti zdravljenja z zaviralci receptorjev beta, temveč jim zaviralce ACE dodajte.

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; zdravljenje z zdravilom Neoprenewel 10 mg/2.5 mg tablete ni primerno.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so predhodno jemali peroralne antidiabetike ali inzulin, morate pazljivo spremljati vrednost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kot velja za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze, se zdi, da tudi perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri drugih bolnikih, mogoče zaradi večje razširjenosti stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kirurški poseg in anestezija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo hipotenzijo med anestezijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno.

Priporočamo ukinitvev zdravljenja z dolgodelujočimi zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot je perindopril, in sicer en dan pred kirurškim posegom, če je mogoče.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke in hipertrofična kardiomiopatija

Pri uporabi zaviralcev ACE pri bolnikih z zaporo iztočnega trakta levega prekata morate biti previdni.

Odpoved jeter

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico in nadaljeval v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) povzročil smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen.

Bolnikom, ki jemljejo zaviralce ACE in razvijejo zlatenico ali znatno zvišane vrednosti jetrnih

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

encimov, morate zaviralec ACE ukiniti in jih imeti pod ustreznim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali zvišane vrednosti kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktone, eplerenone, triamterena, amilorida itd.), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparinov, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol, drugih zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II, acetilsalicilne kisline ≥ 3 g/dan, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), imunosupresivnih zdravil, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim), in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina. Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega zvišanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Povezani z indapamidom

Ravnovesje vode in elektrolitov

Vrednosti natrija

Izmeriti jih morate pred začetkom zdravljenja in meritve nato ponavljati v rednih presledkih. Znižanje vrednosti natrija je lahko sprva asimptomatično, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti pogostejše pri starejših ter 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

Izguba kalija s hipokaliemijo predstavlja veliko tveganje pri tiazidnih in sorodnih diuretikih. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rhabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav znižanih vrednosti kalija (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah bolnikov, na primer pri starejših in/ali podhranjenih bolnikih, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil ali ne, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom, bolnikih z ishemično boleznijo srca in bolnikih s srčnim popuščanjem.

Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost srčnih glikozidov in tveganje za motnje srčnega ritma.

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je stanje prirojeno ali iatrogeno. Kot bradikardija je tudi hipokaliemija dejavnik, ki spodbuja nastop hudih motenj srčnega ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki lahko povzročijo smrtni izid.

V vseh primerih morate pogosteje meriti vrednosti kalija. Prve meritve vrednosti kalija v plazmi opravite v prvem tednu zdravljenja.

Če opazite nizke vrednosti kalija, jih morate zvišati. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Magnezij v plazmi

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Vrednosti kalcija

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno zvišanje njegove vrednosti v plazmi. Izrazito povečane vrednosti kalcija lahko kažejo na neodkrit hiperparatiroidizem. Pri takšnih bolnikih morate zdravljenje prekiniti in nato pregledati delovanje obščitnic.

Glukoza v krvi

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jim merite glukozo v krvi, zlasti če imajo nizke vrednosti kalija.

Sečna kislina

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

Delovanje ledvic in diuretiki

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

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

kjer je: starost izražena v letih,
telesna masa v kg,
vrednost kreatinina v plazmi v µmol/l.

Formula je primerna za starejše moške, za ženske jo prilagodite tako, da rezultat pomnožite z 0,85.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. To lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine in kreatinina v krvi. Takšno prehodno funkcijsko ledvično popuščanje nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar lahko poslabša že obstoječo ledvično okvaro.

Športniki

Športniki naj upoštevajo, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo nenadno 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 prekinitve 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.

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

PI_Text048177_2	05.05.2023 - Updated:	Page 8 of 23
-----------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Skupne za perindopril in indapamid:

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva:

- Litij: Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracij litija v serumu in toksičnosti. Uporabe kombinacije perindoprila in indapamida z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

- Baklofen: Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerek antihipertenziva, če je potrebno.
- Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan): Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne odpovedi ledvic, in povečanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo dobivati dovolj tekočine, razmisliti pa morate tudi o spremljanju delovanja ledvic, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Sočasna uporaba, ki zahteva določeno previdnost:

- Imipraminu sorodni (triciklični) antidepressivi, 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 receptorjev 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, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (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 perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker lahko sočasno zaviranje neprilizina in angiotenzinske konvertaze poveča tveganje za angioedem. Kombinacija sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenje s perindoprilom se ne sme

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva:

- 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 končnih 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 omejena 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 angioedem.
- Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Pri bolnikih, k sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).
- Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), kalijeve soli: Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Kombinacija perindoprila 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".

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

- 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 perindoprila.
Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je treba 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 treba 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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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).

Sočasna uporaba, ki zahteva določeno previdnost:

- Antihipertenzivi in vazodilatatorji: Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila. 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 okrepijo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov (glejte poglavje 4.4).
- 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 so jih sočasno zdravili z zlatom v injekcijah (natrijevim avrotiomalatom) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko opazili nitritoidne reakcije (simptomi so zajemali zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Povezane z indapamidom:

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

- Zdravila, ki povzročajo *torsades de pointes*: Zaradi tveganja hipokaliemije se mora indapamid uvesti previdno, kadar gre za sočasno uporabo z zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so: antiaritmične učinkovine razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid), antiaritmične učinkovine razreda III (npr. amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol), nekateri antipsihotični fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenone (npr. droperidol, haloperidol), drugi antipsihotiki (npr. pimozid), druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin). Preprečiti morate nizke vrednosti kalija in jih po potrebi korigirati: spremljati morate tudi interval QT.
- Zdravila, ki znižujejo vrednost kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala: povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija morate spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo z digitalisom. Predpisujte nestimulantna odvajala.
- Pripravki digitalisa: Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija, ki povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljajte vrednost kalija, magnezija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.
- Alopurinol: Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Sočasna uporaba, ki zahteva 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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.
- Metformin: Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitno funkcijsko ledvično popuščanje, povezano z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Pri moških z vrednostmi kreatinina v plazmi več kot 15 mg/l (135 µmol/l) in ženskah z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) ne uporabljajte metformina.
- Jodirana kontrastna sredstva: Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov je tveganje za pojav akutne odpovedi ledvic povečano, zlasti ob velikih odmerkih jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva morate bolnika rehidrirati.
- Kalcij (soli): Tveganje za zvišanje vrednosti kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.
- Ciklosporin, takrolimus: Tveganje za zvišanje vrednosti kreatinina brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi brez izgube soli in dehidracije.
- 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 na nosečnost in dojenje, uporaba zdravila Neoprenewel v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravilo Neoprenewel je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Zdravilo Neoprenewel ni priporočljivo med dojenjem. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z zdravilom Neoprenewel, 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, oligohidramnija, 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 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).

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Dojenje

Zdravilo Neoprenewel ni priporočljivo med dojenjem.

Povezano s perindoprilom:

Ker ni na voljo podatkov glede uporabe perindoprila med dojenjem, uporaba perindoprila ni priporočljiva. Med dojenjem ima prednost alternativno antihipertenzivno zdravljenje z dobro uveljavljenim varnostnim profilom, še posebno če gre za 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.

Uporaba indapamida med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Skupno za perindopril in indapamid:

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

Povezano s perindoprilom, z indapamidom in zdravilom Neoprenewel

Učinkovini posamezno ali v kombinaciji v zdravilu Neoprenewel ne vplivata na pozornost, vendar se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugim antihipertenzivom.

Posledično se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Jemanje perindoprila zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali:

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

b. 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 $< 1/10$)

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	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
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatskim reakcijam)	-	pogosti
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	redki	-
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*	občasni
	hiperkalcemija	-	zelo redki
	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti
	hipokloremija	-	redki
	hipomagneziemija	-	redki
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja	občasni	-
	motnje spanja	občasni	-
	depresija	občasni	-
	zmedenost	zelo redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	-
	glavobol	pogosti	redki
	parestezija	pogosti	redki
	disgevizija	pogosti	-
	somnolenca	občasni*	-
	sinkopa	občasni*	neznan 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)	-	neznan pogostnost

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	neznana pogostnost
	miopija (glejte poglavje 4.4)	-	neznana pogostnost
	zamegljen vid	-	neznana pogostnost
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	-	neznana pogostnost
	odstop žilnice	-	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavičica	pogosti	redki
	tinitus	pogosti	-
Srčne bolezni	palpitacije	občasni*	-
	tahikardija	občasni*	-
	angina pektoris (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	-
	<i>torsade de pointes</i> (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*	-
	zardevanje	redki	-
	Raynaudov fenomen	neznana pogostnost	-
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, žolčnika in žolčevodov	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana pogostnost
	motnje delovanja jeter	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	-
	izpuščaji	pogosti	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	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 spazmi	pogosti	neznana pogostnost
	možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa	-	neznana pogostnost
	artralgija	občasni*	-
	mialgija	občasni*	-
	mišična šibkost	-	neznana pogostnost
	rabdomioliza	-	neznana pogostnost
Bolezni sečil	ledvično popuščanje	občasni	-
	anurija/oligurija	redki	-
	akutna ledvična odpoved	redki	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	občasni*	-
---	-------	----------	---

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

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

Najverjetnejša neželena reakcija pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo navzea, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje do anurije (zaradi hipovolemije). Lahko pride do motenj ravnovesja soli in vode (nizke vrednosti natrija in kalija).

Zdravljenje

Prvi ukrepi, ki jih morate uvesti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja. Sledi naj ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializirani ustanovi do normalizacije.

Če ima bolnik izrazito hipotenzijo, jo odpravljate tako, da ga namestite v ležeč položaj s spuščeno glavo. Če je potrebno, mu lahko daste intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali uporabite kakršen koli drug postopek za povečanje volumna.

Perindoprilat, aktivno obliko perindopрила, je mogoče odstraniti z dializo (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.

PI_Text048177_2	05.05.2023 - Updated:	Page 17 of 23
-----------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Neoprenewel je kombinacija argininijevega perindoprilata, ki je zaviralec angiotenzinske konvertaze, in indapamida, ki je klorosulfamoilni diuretik. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti vsake posamezne učinkovine ter iz lastnosti, ki so posledica aditivnega sinergističnega delovanja obeh učinkovin v kombinaciji.

Mehanizem delovanja

Povezan z zdravilom Neoprenewel

Pri zdravilu Neoprenewel se antihipertenzivna učinka obeh učinkovin sinergistično seštevata.

Povezan s perindoprilom

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II, vazokonstriktorsko snov. Angiotenzinska konvertaza spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in razgradnjo vazodilatatorja bradikina 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 perindopriila opazamo tudi pri bolnikih z nizkimi 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 v presnovi prostaglandinov: zmanjšanje predobremenitve,
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata,
- 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, ki 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 ter deluje antihipertenzivno.

Farmakodinamični učinki

Povezani z zdravilom Neoprenewel

Pri bolnikih s hipertenzijo ima zdravilo Neoprenewel ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje.

Antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Znižanje krvnega tlaka dosežemo v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije. Po prekinitvi zdravljenja ne opazamo fenomena preobrata. V kliničnih preskušanjih je sočasno jemanje perindopriila in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin v monoterapiji.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL so z ehokardiografijo 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 $> 120 \text{ g/m}^2$ pri moških in $> 100 \text{ g/m}^2$ pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali bodisi 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata) in 0,625 mg indapamida, bodisi 10 mg enalapila enkrat na dan 1 leto. Odmerek so prilagajali glede na urejanje krvnega tlaka do največ 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapila enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je vso študijo jemalo odmerek 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata) in 0,625 mg indapamida, medtem ko je 10 mg enalapila 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 ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v primerjavi z enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$). 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 kombinacije perindopril 10 mg/indapamid 2,5 mg.

Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razvrščeni populaciji je znašala $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $-7,9$ do $-3,7$; $p < 0,0001$) za sistolični in $-2,3 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $-3,6$ do $-0,9$; $p = 0,0004$) za diastolični krvni tlak v korist perindopрила in indapamida.

Povezani s perindoprilom

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno ali hudo. Znižanje sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka opazamo leže in sede.

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

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

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

Prekinitev zdravljenja ne povzroča povratnega učinka hipertenzije.

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

Če je potrebno, lahko z dodatkom tiazidnega diuretika dosežete sinergistično seštevanje učinkov.

S kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjšate tveganje za pojav hipokaliemije, ki sicer obstaja pri monoterapiji z diuretikom.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev 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 opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo 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 receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojem. 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.

Povezani z indapamidom

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

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren izboljšanju podajnosti arterij in zmanjšanju skupnega ter arteriolarnega perifernega žilnega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Ko presežete odmerek tiazidnega ali sorodnega diuretika, antihipertenzivni učinek doseže plato, medtem ko se neželeni učinki povečujejo še naprej. Če zdravljenje ni učinkovito, odmerka ne smete povečevati.

Poleg tega so dokazali, da indapamid pri bolnikih s hipertenzijo kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- nima nobenega vpliva na presnovo lipidov: trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL,
- nima nobenega vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi zdravila Neoprenewel pri otrocih ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezane z zdravilom Neoprenewel

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 absorbira hitro 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 argininijev 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 izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo v 4 dneh.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

Starejši

Izločanje 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.

Ciroza

Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, 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 zdravila.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

Biotransformacija in izločanje

Razpolovni čas izločanja je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Večkratno jemanje ne povzroča kopičenja zdravila. Izločanje iz telesa poteka pretežno z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem se farmakokinetika ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Neoprenewel je nekoliko bolj toksično kot posamezni učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja ledvičnih znakov, je pa kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih. Kaže tudi, da je pri podganah toksičnost za samice povečana v primerjavi s samim 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 kancerogenega učinka. Reprodukcijske toksikološke študije niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti in plodnost ni bila okvarjena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev klorid heksahidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
silicirana mikrokristalna celuloza
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
predgelirani škrob
natrijev hidrogenkarbonat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 in 100 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/22/02885/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.1.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PI_Text048177_2	05.05.2023 - Updated:	Page 22 of 23
-----------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

26. 4. 2023