

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

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Prenewel® 2 mg/0,625 mg tableta

Prenewel® 4 mg/1,25 mg tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2 mg perindopril-tert-butilamina i 0,625 mg indapamida.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril-tert-butilamina i 1,25 mg indapamida.

Pomoćne supstance:

	2 mg/0,625 mg tablete	4 mg/1,25 mg tablete
laktoza hidrat	29,369 mg	58,738 mg

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete radi primjene niže doze lijeka. Dozvoljeno je lomljenje tablete radi lakše primjene lijeka.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

*Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete*

Liječenje bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.

*Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete*

Liječenje esencijalne hipertenzije. Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete indicirane su kod bolesnika čiji se krvni pritisak ne može primjereno kontrolisati samo perindoprilom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete*

Uobičajena doza Prenewel 2 mg/0,625 mg iznosi 1 tabletu jednom na dan, koju je najbolje uzeti ujutro prije doručka. Ukoliko se krvni pritisak ne normalizira nakon jednomjesečnog liječenja, doza se može udvostručiti.

*Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete*

Uobičajena doza Prenewel 4 mg/1,25 mg iznosi 1 tabletu na dan, koju treba uzeti kao jednu dozu, najbolje ujutro prije jela.

Ukoliko je moguće, preporučuje se titracija individualne doze s komponentama.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete treba primijeniti kada se krvni pritisak ne može primjereno kontrolisati Prenewelom 2 mg/0,625 mg (ukoliko je dostupno).

Kada je klinički primjereno, može se razmotriti izravan prijelaz s monoterapije na Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete.

##### Posebne populacije

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

***Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti tačku 4.4)***

Lijek je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min (0,5 ml/s)).

*Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete*

Kod bolesnika s umjerenim renalnim poremećajem s klirensom kreatinina između 30 ml/min i 60 ml/min (između 0,5 ml/s i 1 ml/s), maksimalna doza treba biti jedna tableta Prenewela 2 mg/0,625 mg na dan.

*Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete*

Kod bolesnika s umjerenim renalnim poremećajem (klirens kreatinina 30-60 ml/min), preporučuje se započeti liječenje odgovarajućom dozom slobodne kombinacije.

Ukoliko je klirens kreatinina veći od 60 ml/min (1 ml/s), prilagođavanje doze nije potrebno. Bolesnikovo stanje se obično nadzire čestim mjerenjima razina kalija i kreatinina u serumu.

***Stariji bolesnici (vidjeti tačku 4.4)***

*Prenewel 2 mg/0,625 mg tablete*

Liječenje treba započeti uobičajenom dozom od jedne tablete Prenewel 2 mg/0,625 mg na dan.

*Prenewel 4 mg/1,25 mg tablete*

Liječenje se započinje nakon razmatranja odgovora krvnog pritiska i renalne funkcije.

***Bolesnici s jetrenim poremećajem (vidjeti tačke 4.3, 4.4 i 5.2)***

Kod teškog jetrenog poremećaja, liječenje je kontraindicirano.

Kod bolesnika s umjerenim jetrenim poremećajem, modifikacija doze nije neophodna.

***Pedijatrijska populacija***

Kombinacije perindopril erbumin/indapamid kod pedijatrijske populacije nije utvrđena. Podaci nisu dostupni. Prenewel tablete se ne smiju primjenjivati kod djece i adolescenata

Način primjene

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu.

**4.3. Kontraindikacije**

Kontraindikacije vezane uz perindopril:

- preosjetljivost na perindopril ili druge ACE inhibitore,
- pojava angioedema u prošlosti (Quinckeov edem) povezana s prijašnjim liječenjem ACE inhibitorima,
- nasljedni ili idiopatski angioedem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti tačke 4.4 i 4.6).
- istovremena primjena Prenewela s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- izvantjelesno liječenje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5)
- signifikantna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

Kontraindikacije vezane uz indapamid:

- preosjetljivost na indapamid ili na bilo koji drugi sulfonamid,
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min (0,5 ml/s)),
- hepatična encefalopatija,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- hipokalemija,
- u pravilu, ovaj lijek se ne savjetuje u kombinaciji s ne-antiaritmičnim lijekovima koji uzrokuju *torsades de pointes* (vidjeti tačku 4.5),
- laktacija (vidjeti tačku 4.6).

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

Kontraindikacije vezane uz kombinaciju perindoprila i indapamida:

- preosjetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci

Zbog ograničenog iskustva s ovim lijekom, ne bi ga trebali uzimati:

- bolesnici na dijalizi,
- bolesnici s neliječenim dekompenziranim zatajenjem srca.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

##### Posebna upozorenja

Zajednička za perindopril i indapamid:

Primjena nisko dozirane kombinacije Prenewel 2 mg/0,625 mg nije pokazala značajno smanjenje nuspojava u usporedbi s najnižim odobrenim dozama individualnih komponenti, osim u pogledu hipokalemije (vidjeti tačku 4.8). Ne može se isključiti povećana učestalost idiosinkratičnih reakcija ukoliko se bolesnik simultano izloži dvjema antihipertenzivnim supstancijama koje su za njega nove. Kako bi se smanjio taj rizik neophodno je pomno nadziranje bolesnika.

Litij

Kombinacija litija se obično ne preporučuje s ovom kombinacijom perindoprila i indapamida (vidjeti točku 4.5).

Posebna upozorenja vezana uz perindopril

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljene kod bolesnika koji primaju ACE inhibitore. Čini se da je rizik od neutropenije povezan s dozom i vrstom, te da ovisi o kliničkom stanju bolesnika. Kod bolesnika bez komplikacija, pojavljuje se samo iznimno, ali se može pojaviti kod bolesnika s određenim stepenom oštećenja funkcije bubrega, osobito u prisustvu kolagenske bolesti krvnih žila, npr. sustavni lupus eritematosus, skleroderma, ili s istovremenom upotrebom imunosupresiva, ili kombinacije tih faktora koji kompliciraju situaciju. To je reverzibilna pojava, prestaje s prekidom liječenja ACE inhibitorima.

Najbolji način prevencije ovih stanja je dosljedno pridržavanje propisane doze. Ako se perindopril primjenjuje kod takvih bolesnika, savjetuje se periodičko praćenje broja leukocita, a bolesnike treba uputiti da prijave svaki znak infekcije (npr. grlobolju, vrućicu).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kad se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.3). Liječenje diureticima može biti potpomažući faktor. Gubitak bubrežne funkcije može se očitovati samo minimalnim promjenama serumskog kreatinina čak i u bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Preosjetljivost/Angioedem

Angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa bio je rijetko prijavljen kod bolesnika koji su bili liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). Kod takvih bolesnika, liječenje perindoprilom mora se odmah prekinuti, a bolesnika nadzirati kako bi se uvjerali u potpuno povlačenje simptoma prije otpuštanja bolesnika. U slučajevima kod kojih je otok ograničen na lice i usne, stanje se obično razrješava bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioneurotski edem povezan s laringealnim edemom može biti smrtonosan. Ukoliko otok zahvaća samo lice i usne, obično se povlači bez liječenja; ipak, bolesniku se može propisati antihistaminik radi olakšavanja simptoma. Ukoliko se razvije laringealni edem, angioedem može biti fatalan. Otok jezika, glasnica ili grla može uzrokovati opstrukciju dišnih putova. Bolesniku treba dati supkutanu injekciju 0,3 ml do 0,5 ml otopine adrenalina u omjeru 1:1000 što je prije moguće i nastaviti liječenje s drugim odgovarajućim lijekovima.

Kod ovih bolesnika, ACE inhibitori se više ne smiju propisivati (vidjeti tačku 4.3).

Prijavljeno je da bolesnici crne rase koji primaju ACE inhibitore imaju veću incidenciju angioedema u usporedbi s bolesnicima koji nisu crne rase.

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

Kod bolesnika koji su u prošlosti imali Quinckeov edem koji nije bio povezan s upotrebom ACE inhibitora, rizik od njegove pojave je veći uz upotrebu ovog lijeka (vidjeti točku 4.3).

Intestinalni angioedem je rijetko prijavljen kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ti bolesnici su imali abdominalnu bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u pojedinim slučajevima nije bilo prethodnog facijalnog angioedema, a razine C-1 esteraze bile su normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su uključivali abdominalni CT, ili ultrazvuk ili prilikom hirurškog zahvata, a simptomi su se povukli nakon obustave ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod bolesnika na ACE inhibitorima koji imaju abdominalnu bol.

#### Istovremena primjena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji se istovremeno liječe mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećan rizik od pojave angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (pogledajte poglavlje 4.5).

Kombinacija perindopрила i sakubitriila/valsartana je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Sakubitriil/valsartan se ne smije uvoditi do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze perindopрила. Ako se prekida liječenje sakubitriilom/valsartanom, terapija perindoprilom se ne smije uvoditi do 36 sati nakon zadnje doze sakubitriila/valsartana (vidjeti dio 4.3 i 4.5). Istovremena primjena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotriila) i ACE inhibitora može također povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.5). Dakle, potrebna je pažljiva procjena koristi i rizika prije uvođenja liječenja NEP inhibitorima (npr. racekadotril) u bolesnika koji primaju perindopril.

#### Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije:

Postoje izolirana izvješća o bolesnicima koji su imali kontinuirane, po život opasne anafilaktoidne reakcije za vrijeme uzimanja ACE inhibitora, a tokom desenzitizacijskog treatmenta otrovom opnokrilaca (hymenoptera/pčele, ose). ACE inhibitore treba koristiti s oprezom kod alergičnih bolesnika liječenih desenzitizacijom i izbjegavati ih kod bolesnika na imunoterapiji otrovom opnokrilaca. Međutim, te reakcije se mogu spriječiti privremenom obustavom ACE inhibitora tokom najmanje 24 sata prije treatmenta kod bolesnika kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzitizacija.

#### Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom su rijetko imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije se mogu izbjeći privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora prije svake afereze.

#### Hemodijalizirani bolesnici

Anafilaktoidne reakcije prijavljene su u bolesnika dijaliziranih »high flux« membranama (npr., AN 69®) i istovremeno liječenih ACE inhibitorom. Kod tih bolesnika treba razmotriti uporabu drugog tipa dijalizacijske membrane ili primjenu druge klase antihipertenzivnih lijekova.

#### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju pomoću inhibicije sustava renin-angiotenzin. Zato se primjena ovog lijeka ne preporučuje.

#### Trudnoća

Liječenje ACE inhibitorima ne smije se započeti tokom trudnoće. Osim ako je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba u zamjenu dati alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, te ukoliko je primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti tačke 4.3 i 4.6).

#### Posebna upozorenja vezana uz indapamid

##### Hepatička encefalopatija

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, tiazid i slični diuretici mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju. Ukoliko do toga dođe, mora se odmah prestati s primjenom diuretika.

##### Fotosenzitivnost

Prijavljeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija uz tiazide i tiazidima slične diuretike (vidjeti točku 4.8). U slučaju pojave fotosenzitivnih reakcija tokom liječenja, preporučuje se prekinuti liječenje. Ukoliko se drži da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se zaštita područja izloženih sunčevoj

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

svjetlosti ili umjetnoj UVA.

### **Posebne mjere opreza pri upotrebi**

#### ***Posebne mjere opreza pri upotrebi vezane uz kombinaciju perindopрила i indapamida***

##### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Lijek je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min (0,5 ml/s)).

Kod pojedinih bolesnika s hipertenzijom bez prethodnog klinički uočljivog poremećaja bubrega, kod kojih bubrežne krvne pretrage ukažu na oštećenje funkcije bubrega, liječenje treba obustaviti i nakon toga nastaviti ili sa smanjenom dozom ili samo s jednom od aktivnih supstanci.

Kod takvih bolesnika, razine kalija u serumu i kreatinina trebaju se (u pravilu) redovito mjeriti - na početku nakon dvije sedmice liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tokom ujednačenog liječenja. Zatajenje bubrega je zamijećeno uglavnom kod bolesnika s teškim zatajenjem srca ili primarnim zatajenjem bubrega uključujući stenozu bubrežne arterije.

Lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе renalne arterije ili jednog funkcionalnog bubrega.

##### Hipotenzija i ekscesivni gubitak tekućine i elektrolita

Kod bolesnika s prijašnjim nedostatkom natrija (osobito kod onih sa stenozom bubrežne arterije) postoji rizik od iznenadnog pada krvnog pritiska. Kliničke znakove sniženih razina tekućine i elektrolita, koji se mogu pojaviti kod bolesnika koji imaju proljev ili povraćanje, treba sistemski tražiti. Kod takvih bolesnika, razine elektrolita u plazmi moraju se redovno mjeriti.

Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije izotonične otopine soli.

Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Kada se postignu zadovoljavajući volumen krvi i pritisak krvi, liječenje se može nastaviti ili s manjom dozom ili samo s jednom od aktivnih supstanci.

##### Razine kalija

Kombinacija perindopрила i indapamida ne prevenira pojavu hipokalemije, osobito ne kod bolesnika s dijabetesom ili poremećajem funkcije bubrega. Razine kalija u serumu moraju se redovno nadzirati kao i kod ostalih antihipertenziva koji sadrže diuretik.

#### ***Posebne mjere opreza pri upotrebi vezane uz perindopril***

##### Kašalj

Kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, zamijećen je perzistentni suhi kašalj, koji se povlači nakon obustave liječenja. Etiologija tog simptoma može biti jatrogena. Kada je ACE inhibitor još uvijek najbolji izbor, ipak se može nastaviti liječenje prema vlastitoj prosudbi.

##### Pedijatrijska populacija

Učinkovitost i podnošljivost perindopрила korištenog samostalno ili u kombinaciji kod djece i adolescenata nije poznata.

##### Rizik od arterijske hipotenzije i/ili insuficijencije bubrega (u slučajevima insuficijencije srca, nedostatka vode i elektrolita, itd.)

Opažena je izrazita stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, osobito tokom znatnijih nedostataka vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili dugotrajno liječenje diureticima), kod bolesnika kod kojih je krvni pritisak na početku bio nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemima i ascitesom.

Posljedično, onemogućavanje ovog sistema pomoću inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima može uzrokovati, osobito u vrijeme prve primjene i tokom prve dvije sedmice liječenja, iznenadni pad krvnog pritiska i/ili povišenje razina kreatinina u plazmi, upućujući na funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju. Nastanak ove pojave može ponekad biti akutan, iako rijetko i uz različito vrijeme potrebno za razvoj.

U takvim slučajevima, liječenje treba započeti nižom dozom i zatim je progresivno povećavati.

##### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena

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

povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### Stariji bolesnici

Prije započinjanja liječenja, potrebno je provesti testove bubrežne funkcije i odrediti razine kalija. Početna doza se zatim prilagođava prema rezultirajućim vrijednostima krvnog pritiska, posebice kod bolesnika s izrazitim gubitkom vode i elektrolita, kako bi se spriječila iznenadna hipotenzija.

#### Bolesnici s potvrđenom aterosklerozom

Kod svih bolesnika postoji rizik od hipotenzije; međutim kod bolesnika s ishemičnom bolešću srca ili insuficijentnim moždanim protokom krvi, treba postupati s osobitim oprezom i započeti s niskom dozom lijeka.

#### Bolesnici s renalnom vaskularnom hipertenzijom

Bolesnici s renovaskularnom hipertenzijom trebali bi se hirurški liječiti (revaskularizacija). Ipak, ACE inhibitori mogu biti korisni kod takvih bolesnika dok čekaju na operaciju ili ukoliko takav zahvat nije moguć.

Ako se Prenewel propiše bolesnicima s poznatom ili suspektom stenozom renalne arterije liječenje treba započeti u bolnici s niskom dozom, te nadzirati funkciju bubrega i razine kalija, jer je kod pojedinih bolesnika zamiječeno popuštanje funkcije bubrega koje se ipak povuklo nakon prekida liječenja.

#### Zatajenje srca/teška srčana insuficijencija

Kod bolesnika s teškim zatajenjem srca (klasa IV), liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom i sa sniženom početnom dozom.

Kod bolesnika s hipertenzijom i koronarnom insuficijencijom, liječenje beta-blokatorima nije potrebno prekinuti, nego treba dodati ACE inhibitor.

#### Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom melitusom ovisnim o inzulinu (spontana tendencija prema povišenim razinama kalija), liječenje treba započeti pod ljekarskim nadzorom i sa smanjenom početnom dozom.

U bolesnika oboljelih od šećerne bolesti prethodno liječenih oralnim antidijabetičkim lijekovima ili inzulinom, razina glukoze u krvi mora se pažljivo nadzirati tokom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom. (vidjeti dio 4.5).

#### Etničke razlike

Kao i kod drugih inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, izgleda da je perindopril manje učinkovit u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja s niskim reninom kod hipertenzivne populacije crne rase.

#### Hirurški zahvati/anestezija

ACE inhibitori mogu prouzročiti hipotenziju tokom anestezije, osobito kada anestetik također ima hipotenzivni učinak. Zbog toga se preporučuje obustaviti liječenje ACE inhibitorima s produljenim djelovanjem, kao što je perindopril, jedan dan prije operativnog zahvata, ukoliko je moguće.

#### Bolesnici sa stenozom aorte ili hipertrofičnom kardiomiopatijom

ACE inhibitori se trebaju propisati s posebnim oprezom kod bolesnika s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke.

#### Zatajenje jetre

Rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do fulminantne jetrene nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i koji razviju žuticu ili izraženi porast jetrenih enzima trebaju prekinuti s uzimanjem ACE inhibitora, te ih se mora pažljivo pratiti (vidjeti točku 4.8).

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

### Hiperkalemija

Porast kalija u serumu je zamijećen u pojedinih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril. Bolesnici s rizikom od hiperkalemije su oni s renalnom insuficijencijom, pogoršanjem renalne funkcije, u starijoj dobi (> 70 godina), dijabetes melitusom, interkurentnim događajima, a osobito dehidracijom, akutnom kardijalnom dekompenzacijom i metaboličkom acidozom, ili bolesnici koji istovremeno uzimaju diuretike koji štede kalij (npr., spironolakton, eplerenon, triamteren, ili amilorid), nadomjeske kalija ili nadomjeske soli koji sadrže kalij, ili bolesnici koji uzimaju druge lijekove koji su povezani s porastom kalija u serumu (heparin, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, druge ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II, acetilsalicilnu kiselinu  $\geq 3$  g/dan, inhibitore COX-2 i i neselektivne NSAID, imunosupresivne lijekove kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim).

Primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij, osobito kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega može dovesti do značajnog porasta serumskog kalija. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Ako se procijeni da je istovremena primjena gore navedenih sredstava primjerena, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često nadziranje serumskog kalija (vidjeti tačku 4.5).

### Posebne mjere opreza pri uporabi vezane uz indapamid

#### Ravnoteža vode i elektrolita

#### Razina natrija

Mora se mjeriti prije započinjanja liječenja, a zatim nakon toga u redovitim intervalima. Svako liječenje diureticima može uzrokovati hiponatremiju, ponekad s vrlo ozbiljnim posljedicama. Sniženje razine natrija može u početku biti bez simptoma, te je zbog toga neophodno redovito nadziranje, koje treba biti još češće kod starijih i kod bolesnika s cirozom (vidjeti točke 4.8 i 4.9).

Hiponatremija s hipovolemijom mogu biti odgovorne za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: učestalost i stupanj ovog učinka su blagi.

#### Razina kalija

Nedostatak kalija s hipokalemijom je glavni rizik primjene tiazidnih diuretika kao i diuretika povezanih s tiazidom. Rizik od pojave hipokalemije (niže od 3,4 mmol/l) treba prevenirati kod pojedinih visokorizičnih populacija kao što su stariji i/ili pothranjeni bolesnici, bez obzira uzimaju li ili ne više lijekova, bolesnici s cirozom praćenom edemima i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca.

Kod takvih bolesnika, hipokalemija povećava kardiotskičnost glikozida digitalisa i rizik od aritmija. Bolesnici s produljenim QT intervalom su također izloženi riziku, bilo da je bolest kongenitalna ili jatrogena. Hipokalemija i bradikardija su predisponirajući činitelji za nastanak teških, potencijalno fatalnih aritmija, posebice *torsades de pointes*.

Kod svih tih bolesnika, neophodno je učestalije nadziranje razina kalija. Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba učiniti tokom prve sedmice liječenja. Ukoliko se ustanovi hipokalemija, neophodno ga je korigirati.

#### Razina kalcija

Tiazidi i slični diuretici mogu smanjiti ekskreciju kalcija mokraćom i uzrokovati lagano i prolazno povišenje razina kalcija u plazmi. Izraziti porast može ukazati na neprepoznati hiperparatiroidizam. Kod takvih bolesnika treba prekinuti liječenje i provjeriti paratiroidnu funkciju.

#### Glukoza u krvi

Nadziranje glukoze u krvi je važno kod bolesnika s dijabetesom, osobito u prisutnosti hipokalemije.

#### Mokraćna kiselina

Sklonost napadima uloga može biti povećana kod pacijenata s hiperurikemijom.

#### Funkcija bubrega i diuretici

Tiazidi i slični diuretici su u potpunosti učinkoviti samo kada je funkcija bubrega normalna ili samo minimalno oslabljena (razine kreatinina niže od približno 25 mg/l, tj. 220  $\mu$ mol/l kod odraslih).

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

Kod starijih bolesnika, razine kreatinina u plazmi moraju biti prilagođene u odnosu na dob, tjelesnu težinu i spol sukladno Cockroft-ovoj jednačini:

$$\text{Clcr} = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa} / 0,814 \times \text{razina kreatinina u plazmi u } \mu\text{mol/l.}$$

pri čemu je:      dob izražena u godinama,  
                          tjelesna težina u kg,  
                          razina kreatinina u plazmi u mikromol/l.

Ova jednačina je prikladna za starije muškarce, dok je kod žena potrebna prilagodba množenjem rezultata s 0,85.

Hipovolemija, kao rezultat gubitka vode i natrija potaknutog diuretikom na početku liječenja uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može dovesti do povišenja razina ureje u krvi i kreatinina. Ova prolazna bubrežna insuficijencija nema neželjenih posljedica kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati ranije postojeću insuficijenciju bubrega.

#### Sportaši

Sportaši moraju biti upozoreni da ovaj lijek sadrži aktivnu supstancu koja može dati pozitivnu reakciju kod doping testova.

#### Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja rezultira prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje sastoji se u prekidu uzimanja lijeka što je moguće prije. Također možda treba razmotriti promptno liječenje lijekovima ili hirurškim zahvatom ukoliko intraokularni pritisak ostane izvan kontrole. U faktore rizika za razvoj glaukoma zatvorenog kuta može se uključiti i alergija na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

#### Posebne mjere opreza pri upotrebi vezane uz pomoćne supstance

Prenewel tablete sadrže laktozu. Ti lijekovi nisu prikladni za bolesnike sa sljedećim medicinskim poremećajima: deficit laktaze, galaktozemija ili glukoza-galaktoza malapsorpcijski sindrom.

### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

#### Interakcija vezana uz kombinaciju perindopрила i indapamida

##### ***Kombinacije koje se ne preporučuju***

##### *Litij*

Reverzibilni porast koncentracije i toksičnosti litija u serumu opisan je tokom istovremene primjene litija i ACE inhibitora. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može povisiti razine litija te povećati već povećani rizik od litijske toksičnosti s ACE inhibitorima. Primjena perindopрила u kombinaciji s indapamidom zajedno s litijem se ne preporučuje; ukoliko je kombinacija ACE inhibitora i diuretika koji šteti kalij neophodna, nužno je pomno nadziranje razina litija kao i prilagođavanje doze (vidjeti tačku 4.4).

##### ***Kombinacije koje zahtijevaju posebne mjere opreza***

##### *Baklofen*

On pojačava antihipertenzivni učinak. Potrebno je nadziranje krvnog pritiska i bubrežne funkcije, te ukoliko je neophodno, prilagođavanje doze antihipertenziva.

##### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs)(NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu $\geq 3$ g/dan)*

Kod istovremene primjene ACE-inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAID), može doći do smanjenja antihipertenzinog učinka. Istovremena primjena ACE-inhibitora i NSAID može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja renalne funkcije, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega, te porasta serumskog kalija, osobito kod bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih. Bolesnike treba primjereno hidrirati uz

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

pomno nadziranje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije, te periodički nakon toga.

***Kombinacije koje zahtijevaju određene mjere opreza***

*Imipraminu slični antidepresivi (triciklični), neuroleptici*

Oni pojačavaju antihipertenzivni učinak i rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

***Interakcija vezana uz perindopril***

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

***Lijekovi koji utiču na pojavu hiperkalemije***

Neki lijekovi ili skupine lijekova mogu povećati pojavljivanje hiperkalemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, NSAID, heparini, imunosupresivni lijekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiperkalemije. Istovremena primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

***Aliskiren***

U dijabetičara ili bolesnika s narušenom funkcijom bubrega povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

***Izvantjelesno liječenje***

Izvantjelesno liječenje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama kao što je dijaliza ili hemofiltracija s visokoprotočnim membranama (npr. poliakrilonitrilnim membranama) i afereza lipoproteina niske gustoće pomoću dekstran sulfata, zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je takvo liječenje nužno, potrebno je razmotriti primjenu dijalizne membrane druge vrste ili antihipertenzivnog lijeka druge skupine.

***Sakubitril/valsartan***

Istovremena primjena perindoprila i sakubitrila/valsartana je kontraindicirana jer istovremena inhibicija neprilizina i ACE može povećati rizik od angioedema. Primjena sakubitrila/valsartana ne smije započeti do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze perindoprila. Liječenje perindoprilom ne smije započeti do 36 sati nakon zadnje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

***Kombinacije koje se ne preporučuju***

***Aliskiren***

U bolesnika među koje se ne uključuju dijabetičari i bolesnici s narušenom bubrežnom funkcijom, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (vidjeti dio 4.4).

***Istovremeno liječenje ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina***

U literaturi se navodi da je u bolesnika s utvrđenom aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili šećernom bolešću s oštećenjem ciljnih organa, istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina povezana s većom učestalosti hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom pojedinačnog lijeka koji djeluje na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. kombinacijom jednog ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora) se treba ograničiti na individualno određene slučajeve uz brižno praćenje bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog pritiska (vidjeti dio 4.4).

***Estramustin***

Rizik povećanja nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

***Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)***

Bolesnici koji istovremeno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalemije (vidjeti dio 4.4).

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

*Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid...), kalij (soli)*

Hiperkalemija (potencijalno smrtonosna), naročito zajedno s narušenom funkcijom bubrega (aditivni hiperkalemijski učinci). Kombinacija perindopрила i gore navedenih lijekova se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je istovremena primjena ipak indicirana, treba ih uzimati s oprezom i čestim praćenjem razine kalija u serumu. Za primjenu spironolaktona u srčanom zatajenju vidjeti dio "Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju".

***Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju***

*Antidijabetički lijekovi (inzulin, hipoglikemički sulfonamidi)*

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da istovremeno davanje ACE inhibitora i antidijabetika (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi) može uzrokovati pojačan učinak na snižavanje povišene razine glukoze u krvi uz rizik od hipoglikemije. Do ove pojave će vjerojatnije doći tokom prvih sedmica kombiniranog liječenja i u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom.

*Diuretici koji ne štede kalij*

U bolesnika koji uzimaju diuretike, osobito u onih s deplecijom volumena i/ili soli, može doći do izrazitog snižavanja krvnog pritiska nakon uvođenja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnih učinaka moguće je smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili uzimanjem soli prije uvođenja terapije niskom i progresivnom dozom perindopрила.

*Kod arterijske hipertenzije*, kada je prethodno liječenje diuretikom moglo izazvati depleciju soli/volumena, potrebno je ili diuretik prestati uzimati prije uvođenja ACE inhibitora, u kojem slučaju se diuretik koji ne štedi kalij može naknadno ponovno uvesti, ili ACE inhibitor treba uvoditi u niskoj dozi i postepeno je povećavati.

*Kod diureticima liječenog kongestivnog zatajenja srca*, ACE inhibitor treba uvoditi u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon redukcije doze pridruženog diuretika koji ne štedi kalij. U svim slučajevima potrebno je pratiti funkciju bubrega (razine kreatinina) tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ACE inhibitorom.

*Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)*

S eplerenonom ili spironolaktonom u dozama između 12,5 mg do 50 mg na dan i s niskim dozama ACE inhibitora:

U liječenju zatajenja srca razreda II-IV (NYHA) s ejekcijskom frakcijom <40%, a koje je prethodno liječeno ACE inhibitorima i diureticima petlje, rizik od hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, osobito u slučaju nepridržavanja preporuka o propisivanju ove kombinacije.

Prije uvođenja kombinacije provjerite postoje li hiperkalijemija i narušena bubrežna funkcija.

Preporučuje se pažljivo praćenje kalijemije i kreatinemije u prvom mjesecu liječenja jedanput sedmično, a nakon toga jedanput mjesečno.

*Racekadotril:*

Za ACE inhibitore (npr. perindopril) je poznato da uzrokuju angioedem. Ovaj rizik može biti povišen kad se uzima istovremeno s racekadotrilom (lijek koji se koristi kod akutnog proljeva).

*mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Bolesnici koji se istovremeno liječe mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik od pojave angioedema (pogledajte poglavlje 4.4).

***Istovremena primjena koja zahtijeva određenu pažnju***

*Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori*

Istovremena primjena ovih lijekova može pojačati hipotenzivne učinke perindopрила. Istovremena primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak.

*Anestetiци*

ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivni učinak pojedinih anestetika ( (vidjeti dio 4.4).

*Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski, kortikosteroidi ili prokainamid*

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

Istovremena upotreba ACE inhibitora može povećati rizik od leukopenije. (vidjeti dio 4.4).

*Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)*

Zbog smanjene aktivnosti gliptina uzrokovane dipeptidil peptidazom IV (DPP-IV), u bolesnika koji se istovremeno liječe ACE inhibitorom postoji povećan rizik od angioedema.

*Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

*Zlato*

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su rijetko prijavljivane kod bolesnika na terapiji injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i istovremenom terapijom ACE inhibitorom, uključujući perindopril.

**Interakcija vezana uz indapamid**

***Kombinacije koje zahtijevaju posebne mjere opreza***

*Lijekovi koji induciraju torsades de pointes*

Zbog rizika od hipokalemije, indapamid treba primjenjivati s oprezom kada se kombinira s lijekovima koji induciraju *torsades de pointes*, kao što su: antiaritmici skupine IA (kinidin, hidrokinidin, disopiramid); antiaritmici skupine III (amiodaron, sotalol); pojedini neuroleptici (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (pimozid); drugi lijekovi kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, IV eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, IV vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija niskih razina kalija i korekcija ukoliko je potrebno: nadziranje QT intervala.

*Lijekovi koji uzrokuju hipokalemiju: amfotericin B (intravenski), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi*

Oni povećavaju rizik od hipokalemije (aditivni učinak). Razine kalija treba nadzirati i po potrebi korigirati. Poseban oprez je neophodan kod bolesnika koji uzimaju glikozide digitalisa. Trebaju im biti propisani nestimulirajući laksativi.

*Srčani glikozidi*

Hipokalemija pojačava toksični učinak srčanih glikozida. Potrebno je nadzirati razine kalija, učiniti EKG i ukoliko je potrebno, preispitati liječenje.

***Kombinacije koje zahtijevaju određene mjere opreza***

*Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)*

Iako su racionalne kombinacije u nekih bolesnika korisne, i dalje se mogu pojaviti hipokalemija ili hiperkalemija (osobito u bolesnika sa zatajenjem bubrega ili dijabetesom). Potrebno je pratiti kalij u plazmi i EKG te, ako je potrebno, razmotriti liječenje.

*Metformin*

Laktična acidoza inducirana metforminom zbog mogućnosti funkcionalnog zatajenja bubrega povezanog s diureticima, osobito diureticima petlje. Metformin se ne smije propisivati kada razine kreatinina u plazmi premaše 15 mg/l (135 µmol/l) kod muškaraca i 12 mg/l (110 µmol/l) kod žena.

*Kontrastna sredstva koja sadrže jod*

Uz prisutnu dehidraciju uzrokovanu diureticima, povećan je rizik od akutnog zatajenja bubrega, osobito kada se koriste velike doze kontrastnog sredstva koje sadrži jod. Bolesnika treba rehidrirati prije davanja jodiranog pripravka.

*Kalcij (soli)*

Rizik od hiperkalcemije zbog smanjene eliminacije kalcija mokraćom.

*Ciklosporin, takrolimus*

Rizik od povišenih razina kreatinina bez ikakve promjene u vrijednostima ciklosporina u krvi, čak i u

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

odsutnosti nedostatka soli i vode.

*Kortikostroidi, tetrakosaktid (sistemska primjena)*

Redukcija antihipertenzivnog učinka (retencija soli i vode zbog kortikosteroida).

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

S obzirom na učinke pojedinih komponenti u ovom kombinovanom lijeku na trudnoću i dojenje, Prenewel se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće. Prenewel je kontraindiciran tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Prenewel je kontraindiciran tokom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li treba prekinuti dojenje ili prekinuti sa uzimanjem Prenewela, uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

##### *Primjena tokom trudnoće*

##### *Primjena tokom trudnoće vezana uz perindopril*

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti tačku 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti tačke 4.3. i 4.4).

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nije uvjerljiv; dakako, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja ACE inhibitorom smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te uključiti alternativno liječenje, ukoliko je odgovarajuće.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti tačku 5.3).

Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i kostiju lubanje.

Djeca majki, koje su uzimale ACE inhibitore, trebaju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti tačke 4.3. i 4.4).

##### *Primjena tokom trudnoće vezana uz indapamid*

Dugotrajna izloženost tiazidu tokom trećeg trimestra trudnoće može smanjiti maternalni volumen plazme, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može dovesti do fetoplacentalne ishemije, s rizikom od poremećaja fetalnog rasta.

Pored toga, prijavljeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi nakon izloženosti blizu termina poroda.

##### *Primjena tokom dojenja*

Prenewel je kontraindiciran tokom laktacije.

##### *Primjena tokom dojenja vezana uz perindopril*

S obzirom da informacije o primjeni perindoprila tokom dojenja nisu dostupne, perindopril se ne preporučuje; za vrijeme dojenja prednost treba dati alternativnim terapijama s bolje određenim profilima sigurnosti, osobito kada se doji novorođenče ili dijete rođeno prije vremena.

##### *Primjena tokom dojenja vezana uz indapamid*

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indamida/metabolita u majčinu mlijeku. Može se pojaviti preosjetljivost na sulfonamidne derivate i hipokalemija. Rizik za novorođenčad/dojenčad se ne može isključiti. Indapamid je usko povezan s tiazidnim diureticima koji su, ako se uzimaju tokom dojenja, povezani s smanjenjem ili čak supresijom izlučivanja mlijeka.

Indapamid je kontraindiciran tokom dojenja.

##### *Plodnost*

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

#### Zajedničko za perindopril i indapamid

Ispitivanja toksičnosti na reprodukciju nisu pokazala učinak na fertilitet ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se učinci na plodnost ljudi.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Niti jedna od dvije aktivne supstance, bilo samostalno ili u kombinaciji nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanje mašinama, međutim kod pojedinih bolesnika se mogu pojaviti individualne reakcije vezane uz sniženi krvni pritisak, osobito na početku liječenja ili kod kombinacije s drugim antihipertenzivima.

Kao rezultat tih uticaja, bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima i mašinama može biti smanjena.

#### 4.8. Nuspojave

##### a. Sažetak sigurnosnog profila

Perindopril inhibira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem i smanjuje gubitak kalija uzrokovan indapamidom.

2 % bolesnika na terapiji tabletama Prenewel 2 mg/0,625 mg ima hipokalemiju (razina kalija < 3,4 mmol/l).

4 % bolesnika na terapiji tabletama Prenewel 4 mg/1,25 mg ima hipokalemiju (razina kalija < 3,4 mmol/l).

Najčešće opažene i prijavljene nuspojave su:

- za perindopril: omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, oštećenje vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, abdominalna bol, konstipacija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, mišićni grčevi i astenija.
- za indapamid: reakcije preosjetljivosti, većinom dermatološke, u subjekata s predispozicijom za alergijske i astmatske reakcije i makulopapularni osip.

##### b. Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su tokom kliničkih ispitivanja i/ili primjene nakon stavljanja lijeka na tržište te su svrstane prema sljedećoj učestalosti:

- Vrlo česti: > 1/10,
- Česti: > 1/100, < 1/10,
- Manje česti: > 1/1000, < 1/100,
- Rijetki: > 1/10000, < 1/1000,
- Vrlo rijetki: < 1/10000,
- Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija prema organskim sistemima	Nuspojave	Učestalost	
		Perindopril	Indapamid
Infekcije i infestacije	Rinitis	Vrlo rijetko	-
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Manje često*	-
	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko
	Pancitopenija	Vrlo rijetko	-
	leukopenija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Neutropenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko

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

Poremećaji imunološkog sistema	Preosjetljivost (reakcije, većinom dermatološke u osoba s predispozicijom na alergijske i astmatske reakcije	-	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	Manje često*	-
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	-
	Hiponatremija (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	Nepoznato
	Hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji nervnog sistema	Deplecija kalija s hipokalemijom, posebno ozbiljnom u određenim populacijama s visokim rizikom(vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato
	Promjene raspoloženja	Manje često*	-
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaj spavanja	Manje često*	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-
	Omaglica	Često	-
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često	Rijetko
	Parestezija	Često	Rijetko
	Disgeuzija	Često	-
	Somnolencija	Manje često*	-
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato
	Moždani udar, moguće kao posljedica prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Mogućnost nastupa hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
	Miopija (vidjeti dio 4.4)	-	Nepoznato
	Zamagljen vid	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često	Rijetko
	Tinitus	Često	-
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-
	Tahikardija	Manje često*	-
	Angina pektoris (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atriya)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Torsade de pointes (potencijalno fatalnog ishoda) (vidi dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom) (vidjeti dio 4.4)	Često	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Manje često*	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj (vidjeti dio 4.4)	Često	-
	Dispneja	Često	-
	Bronhospazam	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Često	-
	Konstipacija	Često	Rijetko
	Dijareja	Često	-
	Dispepsija	Često	-

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

	Mučnina	Često	Rijetko
	Povraćanje	Često	Manje često
	Suha usta	Manje često	Rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Nenormalna funkcija jetre	-	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i supkutanog tkiva	Pruritus	Često	-
	Osip	Često	-
	Makulopapularni osip	-	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko
	Angioedem (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko
	Purpura	-	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	-
	Reakcija fotosenzitivnosti	Manje često*	Nepoznato
	Pemfigoid	Manje često*	-
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi mišića	Često	-
	Moguće pogoršanje preegzistentnog akutnog diseminiranog eritemskog lupusa	-	Nepoznato
	Artralgiya	Manje često*	-
	Mialgiya	Manje često*	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Insuficijencija bubrega	Manje često	-
	Akutno zatajenje bubrega	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često	-
Opšti poremećaji i stanje na mjestu primjene	Astenija	Često	-
	Bolovi u prsištu	Manje često*	-
	Malaksalost	Manje često*	-
	Periferni edem	Manje često*	-
	Pireksija	Manje često*	-
	Umor	-	Rijetko
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u krvi	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	Manje često*	-
	Porast vrijednosti bilirubina u krvi	Rijetko	-
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato
	Smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Porast vrijednosti glukoze u krvi	-	Nepoznato
	Porast vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato
	Produžen QT-interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato
<b>Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije</b>	Pad	Manje često*	-

\*Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave iz spontanijih prijavljivanja.

Prijavljeni su slučajevi SIADH s drugim ACE-inhibitorima. SIADH se može uzeti u obzir kao vrlo rijetka

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

ali moguća komplikacija povezana s terapijom ACE-inhibitorima, uključujući perindopril.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Najvjerovatniji neželjeni događaj u slučaju predoziranja je hipotenzija, ponekad praćena mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može napredovati sve do anurije (zbog hipovolemije). Mogu se pojaviti poremećaji soli i vode (niska razina natrija, niska razina kalija).

### Liječenje

Prve mjere koje treba poduzeti uključuju brzo odstranjivanje progutanog(ih) proizvoda ispiranjem želuca i/ili primjenu aktivnog ugljena, a zatim uspostavljanje ravnoteže tekućine i elektrolita u specijaliziranom centru sve do povratka na normalu.

Ukoliko se pojavi izrazita hipotenzija, može se liječiti na način da se bolesnika smjesti u ležeći položaj s glavom na niže. Ukoliko je potrebno, može se dati intravenska infuzija izotonične otopine soli, ili se primjenjuje bilo koja druga metoda volemične ekspanzije. Perindoprilat, aktivni oblik perindoprila, može se dijalizirati (vidjeti tačku 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima i diuretici, ATK kod: C09BA04.

Lijek Renewel je kombinacija perindopril erbumina, inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i indapamida, klorosulfamoil diuretika. Njegova farmakološke osobine proizlaze iz osobina pojedinačnih aktivnih supstanci i iz osobina rezultirajućeg sinergističkog djelovanja obje aktivne supstance iz kombinacije.

#### Farmakološki mehanizam djelovanja vezan uz kombinaciju perindoprila i indapamida

Kada se obje komponente uzimaju u kombinaciji, njihovi antihipertenzivni učinci se sinergistički zbrajaju.

#### Farmakološki mehanizam djelovanja vezan uz perindopril

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima, enzima koji prevodi angiotenzin I u angiotenzin II, koji je vazokonstriktor. Osim toga, ACE potiče sekreciju aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde kao i degradaciju bradikina, vazodilatatora, u inaktivne heptapeptide.

To dovodi do:

- smanjenja sekrecije aldosterona,
- povećanja reninske aktivnosti plazme jer više nema negativne povratne sprege aldosterona,
- smanjenja ukupnog perifernog otpora, s osobitim djelovanjem na vaskularni sistem u mišićima i bubrezima, bez popratne retencije soli i vode ili refleksne tahikardije tokom dugotrajnog liječenja.

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

Antihipertenzivni učinak perindoprila je također opažen kod bolesnika s niskim ili normalnim koncentracijama renina.

Perindopril djeluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti su inaktivni.

Perindopril smanjuje opterećenje srca:

- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje volumnog opterećenja,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora: smanjenje tlačnog opterećenja.

Studije provedene na bolesnicima sa zatajenjem srca su pokazale:

- smanjenje pritiska punjenja lijevog i desnog ventrikula,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje srčanog output-a i poboljšanje srčanih indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišićima.

Rezultati testova opterećenja su isto tako poboljšani.

#### Farmakološki mehanizam djelovanja vezan uz indapamid

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom i farmakološki je povezan s tiazidnim diureticima. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu. On povećava mokraćnu ekskreciju natrija i hlorida i, u manjoj mjeri, također i ekskreciju kalija i magnezija, na taj način povećavajući izlaz mokraće uz postizanje antihipertenzivnog djelovanja.

#### Značajke antihipertenzivnog djelovanja vezanog uz kombinaciju perindoprila i indapamida

Kod bolesnika s hipertenzijom, bez obzira na dob, lijek postiže o dozi ovisan antihipertenzivni učinak na dijastolički i sistolički krvni pritisak u ležećem ili stojećem položaju. Njegov antihipertenzivni učinak traje 24 sata. Sniženje krvnog pritiska se postiže za manje od mjesec dana bez tahifilaksije. Prekid liječenja ne dovodi do fenomena odskoka. Tokom kliničkih ispitivanja, istovremena primjena perindoprila i indapamida dovela je do antihipertenzivnog učinka koji je bio sinergističan u usporedbi s učincima individualnih aktivnih supstanci korištenih u obliku monoterapije.

Učinak niskodozne kombinacije Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet nije ispitivan.

U PICXEL, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, ehokardiografijom je ocjenjivan učinak kombinacije perindopril/indapamid na LVH u usporedbi s monoterapijom enalaprilom.

U ispitivanju PICXEL, hipertenzivni bolesnici s LVH (definirano kao indeks mase lijevog ventrikula (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> kod muškaraca i > 100 g/m<sup>2</sup> kod žena) randomizirani su ili na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg ili na enalapril 10 mg jednom na dan tokom jednogodišnjeg liječenja. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog pritiska, do 8 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom na dan. Samo 34 % ispitanika liječeno je perindoprilom 2 mg/indapamidom 0,625 mg (u usporedbi s 20 % liječenih enalaprilom 10 mg).

Na kraju tretmana, LVMI je značajno smanjen i to više u skupini s perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m<sup>2</sup>) nego u skupini s enalaprilom (-1.1 g/m<sup>2</sup>) u svim randomiziranim populacijama bolesnika. Razlika između skupina u promjeni LVMI iznosila je -8,3 (95 % CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Bolji učinak na LVMI postignut je sa većim perindopril/indapamid dozama od onih u Prenewelu.

Što se tiče krvnog pritiska, procijenjene srednje razlike između skupina u randomiziranoj populaciji iznosile su -5,8 mmHg (95 % CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) za sistolički krvni pritisak, odnosno -2,3 mmHg (95 % CI (-3,6, -0,9), p = 0,0004) za dijastolički krvni pritisak, u prilog skupine perindopril/indapamid.

#### Značajke antihipertenzivnog djelovanja vezanog uz perindopril

Perindopril je učinkovit kod bolesnika sa svim stepenima hipertenzije: blagom, umjerenom ili teškom. Sniženje dijastoličkog i sistoličkog krvnog pritiska je opaženo u ležećem i sjedećem položaju.

Antihipertenzivni učinak nakon jedne doze maksimalan je 4 do 6 sati nakon primjene i održava se kroz 24 sata. Nakon 24 sata, stepen rezidualne inhibicije angiotenzin-konvertirajućeg enzima je visok, približno 80 %.

Kod bolesnika koji reagiraju na liječenje, normalizacija krvnog pritiska se postiže nakon mjesec dana i održava se bez tahifilaksije.

Prekid liječenja ne dovodi do fenomena odskoka, tj. ne uzrokuje egzacerbaciju hipertenzije.

Perindopril ima vazodilatacijska svojstva; on vraća elastičnost glavnih arterijskih grana, korigira histomorfometrijske promjene u otporu arterija i dovodi do smanjenja hipertrofije lijevog ventrikula.

Ukoliko je neophodno, može se postići dodatni sinergistički učinak dodavanjem tiazidnog diuretika.

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

Ako se inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima kombinira s tiazidnim diuretikom, smanjuje se rizik od hipokalemije povezane s upotrebom diuretika u monoterapiji.

#### Značajke antihipertenzivnog djelovanja vezanog uz indapamid

Kada se koristi kao monoterapija, indapamid ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj učinak je vidljiv već pri dozama koje imaju minimalna diuretska svojstva.

Antihipertenzivni učinak indapamida je proporcionalan poboljšanju arterijske popustljivosti i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora. Indapamid smanjuje hipertrofiju lijevog ventrikula.

Ukoliko se doze tiazidnih diuretika i s tiazidom povezanih diuretika povećaju više nego što je preporučeno, antihipertenzivni učinak dostiže plato, dok se neželjeni učinci nastavljaju pojačavati.

Zbog toga, ukoliko liječenje nije učinkovito, dozu ovog lijeka ne treba povećavati.

S obzirom na kratkoročno, srednjoročno i dugoročno gledište, kod hipertenzivnih bolesnika indapamid

- nema uticaja na metabolizam lipida: trigliceridi, LDL-holesterol i HDL-holesterol,
- nema uticaja na metabolizam ugljikohidrata, čak ni kod hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija I bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Primjena u pedijatriji

Podaci o primjeni Prenewela u djece nisu dostupni.

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

#### Farmakokinetičke karakteristike vezane uz kombinaciju perindoprila i indapamida

Istovremena primjena perindoprila i indapamida ne mijenja njihove farmakokinetičke karakteristike u poređenju s odvojenom primjenom.

#### Farmakokinetičke karakteristike vezane uz perindopril

##### Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon oralne primjene, perindopril se brzo apsorbira, a vršna koncentracija se dostiže unutar 1 sata. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Ingestija hrane smanjuje konverziju u perindoprilat i time bioraspoloživost, perindopril-tert-butilamin treba primijeniti oralno u jednoj dnevnoj dozi, ujutro, prije jela.

##### Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vezanje perindoprilata na

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

proteine plazme iznosi 20 %, uglavnom na angiotenzin konvertirajući enzim, ali ovisi o koncentraciji.

#### Biotransformacija

Perindopril je prolijek. Dvadeset i sedam posto primijenjene doze perindoprila stiže u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Kao dodatak aktivnom perindoprilatu, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su svi neaktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se za 3 do 4 sata.

#### Eliminacija

Perindoprilat se eliminira urinom, a terminalno poluvrijeme nevezane frakcije iznosi približno 17 sati, što rezultira ravnotežnim stanjem unutar 4 dana.

Eliminacija perindoprilata se smanjuje kod starijih, a također i kod bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

#### Linearnost/nelinearnost

Demonstriran je linearan odnos između doze perindoprila i njegove prisutnosti u plazmi.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Eliminacija perindoprilata smanjena je u starijih osoba te u bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

##### *Oštećena bubrežna funkcija*

Kod insuficijencije bubrega poželjna je prilagodba doziranja, ovisno o stupnju oštećenja funkcije (klirens kreatinina).

##### *U slučaju dijalize*

Klirens perindoprila kod dijalize iznosi 70 ml/min (1,17 ml/s).

##### *Ciroza*

Kod bolesnika s cirozom, promijenjena je farmakokinetika perindoprila: jetreni klirens primarnog spoja je upola manji. Ipak, količina nastalog perindoprilata nije promijenjena, te stoga nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti točke 4.2 i 4.4).

#### Farmakokinetičke karakteristike vezane uz indapamid

Indapamid se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog trakta. Kod ljudi, postiže vršnu koncentraciju u plazmi približno 1 sat nakon oralne primjene. Vezanje na proteine plazme iznosi 79 %.

Poluvrijeme eliminacije je između 14 i 24 sata (18 sati u prosjeku). Ponovljeno davanje ne dovodi do akumulacije lijeka. Indapamid se izlučuje iz tijela uglavnom mokraćom (70 % od doze) i stolicom (22 %) u obliku inaktivnih metabolita.

Kod bolesnika sa zatajenjem bubrega, farmakokinetika nije promijenjena.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Prenewel ima nešto veću toksičnost od one njenih komponenti. Izgleda da renalne manifestacije nisu potencirane kod štakora. Međutim, kombinacija je dovela do gastrointestinalne toksičnosti kod pasa, a izgleda da su toksični učinci kod majke pojačani u štakora (u usporedbi s perindoprilom). Međutim, ti štetni učinci su opaženi pri dozama koje odgovaraju vrlo visokim sigurnosnim granicama u smislu korištenih terapijskih doza.

Nekliničke studije provedene posebno za perindopril i indapamid nisu pokazale genotoksični, kancerogeni ili teratogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

- kalcijev klorid heksahidrat,
- laktoza hidrat,
- krospovidon,
- celuloza, mikrokristalična,
- natrijev hidrogenkarbonat,
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,

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

- magnezijev stearat.

## 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3. Rok trajanja

3 godine

## 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage.

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

## 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

30 (3x10) tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji

## 6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

## 6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

### Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

### Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BiH

## 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Prenewel, 30 x 2 mg/0,625 mg, tableta.

Prenewel, 30 x 4 mg/1,25 mg, tableta.

## 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA