

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 8 mg terc-butilamin perindoprilata i 2,5 mg indapamida.

Pomoćna supstanca:

laktoza	117,476 mg
---------	------------

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su bijele do skoro bijele boje, okrugle, lagano izbočene, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Razdjelni urez namijenjen je dijeljenju tablete za lakše gutanje, a ne dijeljenju tablete na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Prenewel 8 mg/2,5 mg je indiciran za nadomjesno liječenje esencijalne hipertenzije kod bolesnika čiji je krvni pritisak već odgovarajuće kontroliran istovremenim davanjem perindopрила i indapamida u jednakoj dozi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna tableta lijeka Prenewel 8 mg/2,5 mg na dan kao jedna doza, najbolje ujutro prije doručka.

Specijalne populacije

Stariji bolesnici (pogledajte poglavlje 4.4)

Kod starijih bolesnika potrebno je vrijednost kreatinina u plazmi prilagoditi s obzirom na starosnu dob, tjelesnu masu i spol. Starije bolesnike možemo liječiti ako imaju normalnu funkciju bubrega i kad proučimo reakciju krvnog pritiska.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (pogledajte poglavlje 4.4)

Kod bolesnika s jako ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) liječenje je kontraindicirano.

Bolesnikovo stanje obično pratimo čestim mjerenjem razine kreatinina i kalija.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (pogledajte poglavlja 4.3, 4.4 i 5.2)

Kod jako oštećene funkcije jetre liječenje je kontraindicirano.

Kod bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre dozu nije potrebno prilagođavati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Prenewela kod djece i adolescenata još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka. Prenewel ne treba koristiti kod djece i adolescenata.

Način primjene

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

4.3 Kontraindikacije

Povezane s perindoprilom:

- preosjetljivost na perindopril ili druge inhibitore konvertaze angiotenzina (ACE inhibitore);
- angioedem (Quinckov edem) u anamnezi kod prethodnog liječenju ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4);
- nasljedni ili idiopatski angioedem;
- drugo ili treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4 i 4.6).
- istovremena primjena Prenewela s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Prenewelom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (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).

Povezane s indapamidom:

- preosjetljivost na indapamid ili druge sulfonamide;
- jako ili umjereno oštećena funkciju bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min);
- jetrena encefalopatija;
- jako oštećena funkcija jetre;
- hipokalijemija;

Povezane s lijekom Prenewel:

- preosjetljivost na bilo koju pomoćnu supstancu navednu u dijelu 6.1;
- teško i umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min)

Budući da nema dovoljno iskustava kod liječenja, lijek ne smiju uzimati:

- bolesnici na dijalizi;
- bolesnici s neliječenim srčanim popuštanjem.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Posebna upozorenja

Zajednička za perindopril i indapamid

Litij

Istovremena primjena litija s kombinacijom perindoprila i indapamida obično nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.5).

Povezana s perindoprilom:

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

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

Lijekovi koji štede kalij, dodaci kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij:

Kombinacija perindoprila i lijekova koji štede kalij, suplemenata kalija ili soli kalija se obično ne preporučuje

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Kod bolesnika koji su primali ACE inhibitore izvještavali su o neutropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji i anemiji. Kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega kod kojih nema drugih činitelja koji bi uzrokovali komplikacije, neutropenija se rijetko pojavljuje. Perindopril treba veoma oprezno primjenjivati kod bolesnika s kolagenskom krvožilnom bolesti, kod istovremenog liječenja imunosupresivima, liječenja alopurinolom ili prokainamidom ili kod kombinacije tih faktora, naročito ako bolesnici već imaju prethodno smanjenu funkciju bubrega. Kod nekih između tih bolesnika pojavile su se teške infekcije koje u nekim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako perindopril upotrebljavamo kod takvih bolesnika, preporučljivo je redovito praćenje broja leukocita, a od bolesnika treba zahtijevati da ljekara obavijeste o pojavi bilo kakvog znaka infekcije (npr. upala grla, povišena tjelesna temperatura) (pogledajte poglavlje 4.5 i 4,8).

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:

Kod bolesnika koji su bili liječeni ACE inhibitorom, uključujući perindopril, u rijetkim slučajevima su izvještavali o angioedemu lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grla (pogledajte poglavlje 4.8). Do toga može doći bilo kad tokom liječenja. U takvim slučajevima liječenje perindoprilom treba odmah prekinuti i bolesnika odgovarajuće pratiti te osigurati da simptomi potpuno nestanu, prije nego se bolesnika otpusti kući. U slučajevima kad je oticanje bilo ograničeno na lice i usne, stanje se obično popravilo bez liječenja, iako su kod olakšavanja simptoma antihistaminici bili korisni.

Angioedem povezan s edemom grla može biti smrtno opasan. Kad su otečeni jezik, glotis ili grlo, što može uzrokovati blokadu dišnih putova, potrebno je odmah započeti s odgovarajućim liječenjem. Može to uključivati supkutanu injekciju otopine adrenalina u omjeru 1 : 1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili održavanje prohodnih dišnih putova.

Kod bolesnika crne rase koji su dobivali ACE inhibitore izvještavali su o većem pojavljivanju angioedema nego kod pripadnika drugih rasa.

Kod bolesnika s angioedemom u anamnezi koji nije bio povezan uz primjenu ACE inhibitora, rizik za pojavu angioedema tokom liječenja ACE inhibitorom može biti veći (pogledajte poglavlje 4.3).

Kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, u rijetkim slučajevima su izvještavali o pojavi intestinalnog angioedema. Ti bolesnici su imali bolove u trbuhu (s nauzejom ili povraćanjem ili bez njih); u nekim slučajevima su bili bez prethodnog angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem su dijagnosticirali pomoću CT snimanja trbušne šupljine, ultrazvuka ili kod hirurškog zahvata, a simptomi su prestali nakon ukidanja ACE inhibitora. Intestinalni angioedem moramo uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod bolesnika s bolovima u trbuhu koji uzimaju ACE inhibitore.

Kombinacija perindoprila i sakubitri/valsartana je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Sakubitri/valsartan se ne smije uvoditi do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze perindoprila. Ako se prekida liječenje sakubitri/valsartanom, terapija perindoprilom se ne smije uvoditi do 36 sati nakon zadnje doze sakubitri/valsartana (vidjeti dio 4.3 i 4.5). Istovremena primjena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotri/la) i mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptini (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od angioedema. (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan pri uvođenju racekadotri/la, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije:

Kod bolesnika koji su tokom liječenja desenzibilizacijom otrovima opnokrilaca (pčela, osa) primali ACE inhibitore, izvještavali su o pojedinačnim slučajevima dugotrajnih, smrtno opasnih anafilaktoidnih reakcija. Kod upotrebe ACE inhibitora kod bolesnika s alergijama, koji prestaju s desenzibilizacijskim liječenjem, moramo zato biti oprezni, a izbjegavati ih moramo kod onih bolesnika koji prestaju s

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

imunoterapijom otrovima. Kod bolesnika koji trebaju kako ACE inhibitor tako i desenzibilizaciju, reakcije te vrste mogli bi spriječiti privremenim ustezanjem ACE inhibitora, najmanje 24 sata prije početka liječenja.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustoće (LDL afereze):

Rijetko je kod bolesnika koji su primali inhibitore konvertaze angiotenzina tokom afereze lipoproteina male gustoće (LDL afereze) dekstran sulfatom, došlo do smrtno opasnih anafilaktoidnih reakcija. Ove reakcije izbjegnuli su tako da su prije svake afereze privremeno prestali s liječenjem inhibitorom konvertaze angiotenzina.

Bolesnici na hemodijalizi:

Kod bolesnika koji su na dijalizi s visokoprotocnim membranama (npr. AN69®) te se istovremeno liječe ACE inhibitorom, izvještavali su o anafilaktoidnim reakcijama. Kod takvih bolesnika treba promisliti o upotrebi druge vrste membrane za dijalizu ili o upotrebi antihipertenzivnog lijeka iz druge skupine.

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 početi tokom trudnoće. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću treba što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za upotrebu u trudnoći, osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE inhibitorima neophodno. Uz potvrđenu trudnoću, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je prikladno, započeti alternativnim liječenjem (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.6).

Povezana s indapamidom:

Hepatička encefalopatija

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre tiazidni diuretici i njima srodni diuretici mogu uzrokovati, posebno u slučaju poremećaja ravnoteže elektrolita, jetrenu encefalopatiju, koja može napredovati do hepatične kome. U tom slučaju diuretik moramo odmah prestati davati.

Fotosenzitivnost:

Kod uzimanja tiazida i srodnih diuretika izvještavali su o slučajevima fotosenzitivnih reakcija (pogledajte poglavlje 4.8). Ako se za vrijeme liječenja pojave fotosenzitivne reakcije, preporučujemo prestanak liječenja. Ako je potrebno ponovo uvesti diuretik, preporučujemo zaštitu izloženih dijelova kože suncu i umjetnim izvorima UV zraka.

Mjere opreza

Zajedničke za perindopril i indapamid:

Oštećena funkcija bubrega

Liječenje je kontraindicirano kod bolesnika s jako ili umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min).

Kod nekih bolesnika s hipertenzijom bez prethodno klinički primijećenog oštećenja funkcije bubrega, kod kojih bubrežne krvne pretrage pokazuju oštećenu funkciju bubrega, liječenje moramo prekinuti i možda ga ponovo započeti bilo manjom dozom ili samo jednom od supstanci. Takvim bolesnicima moramo obično često mjeriti razinu kalija i kreatinina - prvi puta nakon dvije sedmice uzimanja lijeka i zatim svaka dva mjeseca u razdoblju stabiliziranog liječenja.

Bubrežno zatajivanje registrirali su prije svega kod bolesnika s teškim srčanim popuštanjem ili primarnim bubrežnim zatajivanjem, uključujući suženje bubrežne arterije.

U slučaju obostrane stenoze bubrežne arterije ili stenoze arterije solitarnog bubrega, lijek se obično ne preporučuje.

Hipotenzija te gubitak vode i elektrolita:

Kod bolesnika s prolaznim pomanjkanjem natrija (naročito kod onih sa suženjem bubrežne arterije) postoji rizik za naglu hipotenziju. Sistematski moramo tražiti kliničke znakove smanjivanja količine

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti kod bolesnika uz istovremeni proljev ili povraćanje. Kod tih bolesnika moramo redovito mjeriti razinu elektrolita u plazmi.

Bolesnicima s izrazitom hipotenzijom možemo dati intravenoznu infuziju izotonične fiziološke otopine. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za nastavak liječenja. Kad dostignemo zadovoljavajući volumen krvi i krvni pritisak, liječenje možemo ponovo započeti bilo smanjenom dozom bilo samo jednom od aktivnih supstanci.

Vrijednosti kalija:

Kombinacija perindopрила i indapamida ne sprečava pojavu hipokalijemije, osobito ne kod bolesnika sa šećernom bolesti ili s bubrežnim zatajivanjem. Kao i kod uzimanja svakog antihipertenziva u kombinaciji s diuretikom, redovito moramo pratiti razinu kalija u plazmi.

Pomoćne supstance:

Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Povezani s perindoprilom:

Kašalj:

Za vrijeme liječenja ACE inhibitorima izvještavali su o suhom kašlju. Karakterizira ga njegova postojanost i nestanak kada se liječenje prekine. Ako se pojavi, treba uzeti u obzir da može biti jatrogenog izvora. Kad je ACE inhibitor još uvijek najbolji izbor, možemo razmisliti o nastavljanju liječenja.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i podnošljivost perindopрила, u samostalnom ili kombiniranom liječenju, kod djece i adolescenata još nisu bile dokazane.

Rizik za pojavu arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (kod bolesnika sa srčanim popuštanjem, gubitkom vode i elektrolita itd.):

Snažno induciranje renin-angiotenzin-aldosteron sistema opazili su prije svega uz izraziti gubitak vode i elektrolita (dijeta sa strogim ograničenjem natrija ili duže liječenje diureticima) kod bolesnika koji su već na početku imali nizak krvni pritisak, suženje bubrežne arterije, kongestivno srčano popuštanje ili cirozu s edemima i ascitesom.

Osobito kod prve doze i u prve dvije sedmice liječenja blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron ACE inhibitorom može uzrokovati naglo snižavanje krvnog pritiska i/ili povećanje vrijednosti kreatinina u plazmi, što ukazuje na bubrežnu insuficijenciju. Ista može ponekad -iako rijetko - nastupiti akutno, a vrijeme prije nego što se pojavi može biti različito. Takvim bolesnicima lijek moramo uvoditi u manjoj dozi i postupno je povećavati.

Stariji bolesnici:

Prije početka liječenja moramo napraviti pretrage funkcije bubrega i odrediti koncentraciju kalija. Zatim početnu dozu prilagođavamo s obzirom na reakciju krvnog pritiska, osobito kod bolesnika s prekomjernim gubitkom vode i elektrolita, kako bismo spriječili naglo snižavanje krvnog pritiska.

Bolesnici s ustanovljenom aterosklerozom:

Kod svih bolesnika postoji rizik za sniženi krvni pritisak, međutim, kod bolesnika s ishemičnom bolesti srca ili nedovoljnim moždanim krvotokom moramo biti posebno oprezni i lijek uvoditi u manjoj dozi.

Renovaskularna hipertenzija:

Bolesnike s renovaskularnom hipertenzijom liječimo revaskularizacijom. Usprkos tomu, ACE inhibitori mogu biti korisni kod onih bolesnika koji čekaju na korektivni hirurški zahvat ili kad takav zahvat nije moguć.

Liječenje lijekom Renewel 8 mg/2,5 mg nije pogodno za bolesnike s utvrđenim suženjem bubrežne arterije ili sumnjom na njega, budući da liječenje treba započeti u bolnici manjom dozom nego što je u lijeku Renewel 8 mg/2,5 mg i nivoi kalijuma se trebaju pratiti, jer kod nekih pacijenata je došlo do razvoja funkcionalne renalne insuficijencije koja se povukla nakon prekida tretmana

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Zatajenje srca/teška srčana insuficijencija:

Budući da kod bolesnika s teškim srčanim popuštanjem (IV. razred), liječenje moramo početi pod ljekarskim nadzorom i smanjenom početnom dozom, lijek Renewel 8 mg/2,5 mg nije pogodno za početno doziranje. Bolesnicima s hipertenzijom i koronarnom insuficijencijom liječenje blokatorima beta-receptora ne treba prekinuti, nego im moramo dodati ACE inhibitor.

Bolesnici sa šećernom bolesti:

Kod bolesnika s dijabetesom melitusom ovisnim o inzulinu (spontana tendencija prema povišenim razinama kalija), liječenje treba započeti pod ljekarskim nadzorom i sa smanjenom početnom dozom. Kod bolesnika sa šećernom bolesti koji se liječe peroralnim antidijabeticima ili inzulinom, u prvom mjesecu liječenja ACE inhibitorom treba pažljivo pratiti koncentraciju šećera u krvi (pogledajte poglavlje 4.5).

Etničke razlike:

Kao ostali ACE inhibitori i perindopril je također manje djelotvoran u snižavanju krvnog pritiska kod bolesnika crne rase u komparaciji s bolesnicima drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja s malom koncentracijom renina kod hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Hirurški zahvat/anestezija

ACE inhibitori mogu tokom anestezije uzrokovati hipotenziju, osobito kad i dani anestetik djeluje hipotenzivno. Zato preporučujemo da, ako je to moguće, jedan dan prije hirurškog zahvata ukinemo liječenje ACE inhibitorima s produženim djelovanjem, kao što je perindopril.

Suženje aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitore treba upotrebljavati oprezno kod bolesnika s blokadom istisne frakcije iz lijeve klijetke.

Oštećena funkcija jetre:

Tokom liječenja ACE inhibitorima može se u rijetkim slučajevima pojaviti sindrom koji započinje holestatskom žuticom i napreduje u fulminantnu jetrenu nekrozu i (ponekad) smrt. Uzrok nastanka toga sindroma nije do kraja objašnjen. Ako se tokom liječenja ACE inhibitorom pojavi žutica ili izrazito povećana aktivnost jetrenih enzima, liječenje treba odmah prekinuti i bolesnika brižno pratiti (pogledajte poglavlje 4.8).

Hiperkalijemija:

Kod nekih pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril, primijećeno je povišenje kalija u serumu, ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Efekat obično nije značajan kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju one s bubrežnom insuficijencijom, pogoršanjem bubrežne funkcije, dobi (> 70 godina), dijabetes melitusom, interkurentnim događajima, posebno dehidracijom, akutnom srčanom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom i istodobnom primjenom diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid...), suplementi kalija ili zamjene soli koje sadrže kalij; ili oni pacijenti koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem serumskog kalija (npr. heparini, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, drugi ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina-II, acetilsalicilna kiselina ≥ 3 g/dan, COX-2 inhibitori i ne -selektivni NSAID, imunosupresivi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim) i posebno antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzin receptora. Upotreba suplemenata kalija, diuretika koji štede kalij ili zamjene soli koje sadrže kalij, posebno kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog povećanja kalija u serumu. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzin receptora treba oprezno koristiti kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore, a potrebno je pratiti kalij u serumu i funkciju bubrega. Ako se istovremena primjena gore navedenih lijekova smatra primjerenom, treba ih koristiti oprezno i uz čestu kontrolu kalijuma u serumu (vidjeti dio 4.5).

Povezani s indapamidom:

Ravnoteža vode i elektrolita:

Vrijednosti natrija:

Moramo ih izmjeriti prije početka liječenja i zatim mjerenja ponavljati u redovitim razmacima. Smanjenje nivoa natrijuma u početku može biti asimptomatsko i stoga je neophodno redovno testiranje. Testiranje bi trebalo biti češće kod starijih pacijenata i pacijenata s cirozom (vidjeti dijelove

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

4.8 i 4.9). Svako liječenje diureticima može uzrokovati hiponatremiju, ponekad s vrlo ozbiljnim posljedicama. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: učestalost i stepen ovog efekta su mali.

Vrijednosti kalija:

Prekomjerni gubitak kalija s hipokalijemijom je veliki rizik kod tiazidnih i srodnih diuretika. Hipokalemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu teške hipokalemije. Rizik za pojavu premalih koncentracija kalija (manje od 3,4 mmol/l) moramo spriječiti kod određenih rizičnih skupina bolesnika, kao što su stariji i/ili pothranjeni, bez obzira na to uzimaju li već lijekove ili ne, kod bolesnika sa cirozom s edemima i ascitesom, kod koronarnih bolesnika i bolesnika sa srčanim popuštanjem.

Kod takvih bolesnika hipokalijemija povećava kardiotsičnost srčanih glikozida i rizik za pojavu poremećaja srčanog ritma.

Bolesnici s produženim QT-intervalom isto tako spadaju u rizičnu skupinu, bez obzira je li ta bolest urođena ili jatrogena. Kao bradikardija i hipokalijemija je činitelj koji potiče nastanak teških poremećaja srčanog ritma, naročito *torsades de pointes*, koji mogu uzrokovati smrt.

Svim takvim bolesnicima vrijednosti kalija moramo češće mjeriti, a njegova prva mjerenja u plazmi napraviti u prvoj sedmici liječenja. Ako opazimo hipokalijemiju, moramo je ukloniti. Hipokalemija koja je povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti otporna na liječenje osim ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Vrijednosti kalcija:

Tiazidni i srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te uzrokovati blago i prolazno povećanje koncentracije kalcija u plazmi. Izrazito povišene vrijednosti mogu ukazati na neotkriveni hiperparatiroidizam. Kod tih bolesnika liječenje moramo prekinuti i zatim pregledati funkciju paratiroidnih žlijezda.

Plazma magnezija

Pokazalo se da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Glukoza u krvi:

Važno je da bolesnicima sa šećernom bolesti mjerimo glukozu u krvi, naročito kod hipokalijemije.

Mokraćna kiselina:

Kod bolesnika s hiperuricemijom može se povećati sklonost napadajima gihta.

Funkcija bubrega i diuretici:

Tiazidni i srodni diuretici su u cjelosti djelotvorni samo ako bolesnik ima normalnu ili samo lagano smanjenu funkciju bubrega (vrijednosti kreatinina manje od približno 25 mg/l (220 µmol/l) kod odraslih).

Starijim bolesnicima moramo prilagoditi vrijednosti kreatinina u plazmi s obzirom na starost, tjelesnu masu i spol prema Cockcroftovoj formuli:

$$cl_{cr} = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa} / 0,814 \times \text{vrijednost kreatinina u plazmi},$$

kod čega je: dob izražena u godinama
tjelesna masa u kilogramima,
vrijednost kreatinina u plazmi u µmol/l.

Ova formula je prikladnija za starije muškarce, a za žene je prilagođavamo tako da rezultat pomnožimo s 0,85.

Hipovolemija zbog gubitka vode i natrija, koju uzrokuje diuretik na početku liječenja, dovodi do smanjivanja glomerularne filtracije. Ona može uzrokovati povećanje koncentracija mokraćevine i kreatinina u krvi. Takvo prolazno oštećenje bubrežne funkcije nema neželjenih posljedica kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, međutim, već postojeće oštećenje bubrežne funkcije može pogoršati.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Sportaši:

Sportaše moramo upozoriti da lijek sadrži supstancu koja može uzrokovati pozitivan nalaz testova na doping.

Horoidalni izljev, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja rezultira horoidalnim izljevom s defektom vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštrine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do sedmica od početka uzimanja lijeka.

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.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zajedničke za perindopril i indapamid:

Kombinacije koje ne preporučujemo:

Litij: kod istovremene upotrebe litija i ACE inhibitora izvještavali su o reverzibilnom povećanju koncentracije litija u serumu i toksičnosti. Upotrebu kombinacije perindopрила i indapamida s litijem ne preporučujemo, međutim, ako se pokaže nužnom, potrebno je brižno pratiti vrijednost litija u serumu (pogledajte poglavlje 4.4).

Kombinacije kod kojih moramo biti osobito oprezni:

- Baklofen: povećava antihipertenzivni učinak. Moramo pratiti krvni pritisak i funkciju bubrega te po potrebi prilagoditi dozu antihipertenziva.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu ≥ 3 g/dan): uz istovremenu upotrebu ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova (npr. acetilsalicilne kiseline u dozama za protuupalno liječenje, COX-2 inhibitora i neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova) može doći do smanjivanja antihipertenzivnog učinka. Istovremena upotreba ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do povećanog rizika za pogoršanje bubrežne funkcije, uključujući mogućnost pojave akutnog bubrežnog zatajivanja te povećanja koncentracije kalija u serumu, naročito kod bolesnika s prethodno oslabljenom bubrežnom funkcijom. Kod davanja te kombinacije moramo biti oprezni, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnicima moramo davati dovoljno tečnosti te razmisliti o praćenju rada bubrega kod uvođenja istovremenog liječenja i zatim u redovitim razmacima.

Kombinacije koje zahtijevaju određeni oprez:

- Imipraminu slični (triciklički) antidepresivi, neuroleptici: povećavaju antihipertenzivni učinak i rizik za pojavu ortostatske hipotenzije (zbrajanje učinka).

Povezane s perindoprilom:

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 povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Terapija sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti do 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Terapija perindoprilom ne smije se započeti do 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji utiču na pojavu hiperkalemije

- Iako kalij u serumu obično ostaje unutar normalnih granica, kod nekih bolesnika liječenih Prenalom može se pojaviti hiperkalemija. Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin-II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiperkalemije. Stoga se ne preporučuje kombinacija Prenalom s gore navedenim lijekovima. Ako je indicirana istodobna primjena, treba ih koristiti s oprezom i uz često praćenje kalija u serumu.

Istovremena primjena-kontraindicirana (vidjeti poglavlje 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 visokoprotocnim 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.

Kombinacije koje ne preporučujemo:

- *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).
- *Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid...), kalij (soli)*: hiperkalemija (potencijalno smrtonosna), naročito zajedno s narušenom funkcijom bubrega (aditivni hiperkalemijski učinci). Kombinacija perindoprila 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".

Kombinacije kod kojih moramo biti osobito oprezni:

- *Antidijabetički lijekovi (inzulin, oralni hipoglikemijski lijekovi)*: 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 perindoprila.
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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

dozi, po mogućnosti nakon redukcije doze pridruženog diuretika koji ne šteti 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.

Kombinacije koje zahtijevaju određeni oprezi:

- *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.
- *Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid:* istovremeno uzimanje s ACE inhibitorima može povećati rizik za pojavu leukopenije (vidjeti odjeljak 4.4.).
- *Anestetiци:* ACE inhibitori mogu povećati hipotenzivni učinak nekih anestetika (vidjeti odjeljak 4.4.).
- *Simptomimetiци:* Simptomimetiци mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.
- *Zlato:* kod bolesnika koji se istovremeno liječe zlatom u parenteralnom obliku (natrij aurotiomalat) i ACE inhibitorima kao što je perindopril, rijetko su izvještavali o nitritoidnim reakcijama (simptomi uključuju crvenjenje lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

Povezane s indapamidom:

Kombinacije kod kojih moramo biti osobito oprezni:

- *Lijekovi koji uzrokuju torsades de pointes:* zbog rizika za hipokalijemiju, indapamid moramo uvesti oprezno kad se radi o istovremenoj upotrebi s lijekovima koji uzrokuju *torsades de pointes*, kao što su ali ne ograničavajući se na:
 - o antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid);
 - o antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol);
 - o pojedini antipsihotici;
 - o fenotiazini (npr. hlorpromazin, cijamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
 - o benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - o butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol),
 - o drugi neuroleptici (npr. pimozyd),
 - o druge supstance (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin),
Niske vrijednosti kalija moramo spriječiti te ih po potrebi normalizirati: praćenje QT-intervala.
- *Lijekovi koji snižavaju razinu kalija:* amfotericin B (intravenozno), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavni), tetrakozaktid i kontaktni laksativi povećavaju rizik za pojavu hipokalijemije (zbrajanje učinka). Vrijednosti kalija moramo pratiti i po potrebi normalizirati; osobito moramo paziti kod bolesnika koji se liječe srčanim glikozidima. Trebaju im biti propisani nestimulirajući laksativi.
- *Pripravci digitalisa:* Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija predisponiraju toksične učinke digitalisa. Preporuča se praćenje kalija, magnezija u plazmi i EKG-a te, ako je potrebno, prilagođavanje liječenja.
- *Alopurinol:* Istovremena terapija indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kombinacije koje zahtijevaju određeni oprez:

- **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:** laktacidoza zbog metformina koju uzrokuje moguća funkcionalna bubrežna insuficijencija, povezana s diureticima, naročito diureticima Henleove petlje. Muškarcima s

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

vrijednostima kreatinina u plazmi većim od 15 mg/l (135 µl) i ženama s više od 12 mg/l (110 µl), metformin ne smijemo propisivati.

- Jodna kontrastna sredstva: kod bolesnika s dehidracijom zbog diuretika postoji povećani rizik za pojavu akutnog bubrežnog zatajivanja naročito uz davanje velikih doza jodnih kontrastnih sredstava. Prije davanja jodnog kontrastnog sredstva moramo bolesnika rehidrirati.
- Kalcij (soli): rizik za pojavu povišenih razina kalcija zbog smanjenog izlučivanja kalcija urinom.
- Ciklosporin, takrolimus: rizik za povišavanje razine kreatinina bez promjene razine ciklosporina u krvi, također ako nema prekomjernog gubitka soli i vode.
- Kortikosteroidi, tetrazokolid (sistemski put): smanjuju antihipertenzivni učinak (zadržavanje soli i vode zbog kortikosteroida).

4.6 Trudnoća i dojenje

S obzirom na učinke koju imaju pojedine supstance na trudnoću i dojenje, upotreba lijeka Prenewel u prvom tromjesečju trudnoće nije preporučljiva. Lijek Prenewel je kontraindiciran u drugom i trećem tromjesečju trudnoće.

Budući da je lijek Prenewel nije preporučen za vrijeme dojenja, potrebno je odlučiti da li da žena prekine dojenje ili liječenje; kod toga treba uzeti u obzir važnost tog liječenja za majku.

Trudnoća

Povezano s perindoprilom:

Upotreba ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki podaci nisu pokazali teratogeni učinak kod trudnica koje su bile u prvom tromjesečju trudnoće izložene ACE inhibitorima, malo povećanje rizika nije moguće isključiti. Kod bolesnica koje planiraju trudnoću, potrebno je što prije prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s uhodanim profilom neškodljivosti za upotrebu u trudnoći, osim ako se ocijeni da je daljnje liječenje ACE inhibitorima neophodno.

Uz potvrđenu trudnoću, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te, ako je to prikladno, započeti alternativno liječenje.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može uzrokovati fetotoksične učinke kod čovjeka (smanjeni rad bubrega, oligohidramniji, zakašnjelo okoštavanje lubanje) i toksične učinke kod novorođenčeta (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte poglavlje 5.3). U slučaju izloženosti ACE inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled lubanje i rad bubrega. Djecu, čije su majke primale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Povezano s indapamidom:

Nema podataka ili je količina podataka ograničena (manje od 300 ishoda trudnoće) o primjeni indapamida u trudnica. Produžena izloženost tiazidu tokom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen majčine plazme, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zastoj u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Dojenje:

Lijek Prenewel jse ne preporučuje tokom dojenja.

Povezano s perindoprilom

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.

Povezano s indapamidom:

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mlijeko. Preosjetljivost na lijekove izvedene iz sulfonamida, može se pojaviti hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Indapamid je usko povezan s tiazidskim diureticima koji su tokom dojenja povezani sa smanjenjem ili čak supresijom laktacije mlijeka.

Indapamid se ne preporučuje tokom dojenja.

Plodnost:

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 mašinama

Iako nijedna od obje supstance niti pojedinačno niti u kombinaciji ne utiče na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama, kod nekih bolesnika se mogu pojaviti individualne reakcije, povezane s niskim krvnim pritiskom, naročito na početku liječenja ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima. Zbog tih učinaka može se smanjiti bolesnikova sposobnost za vožnju i rad sa mašinama.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Perindopril inhibira renin-angiotenzin-aldosteron sistem i smanjuje gubitak kalija koji uzrokuje indapamid.

Kod šest posto bolesnika koji se liječe lijekom Prenewel 8 mg/2,5 mg, pojavljuje se hipokalijemija (vrijednosti 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: hipokalijemija, preosjetljivost i makulo-papularni 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:

Veoma česte (≥ 1/10)

Česte (≥ 1/100 do < 1/10)

Povremene (≥ 1/1000 do < 1/100)

Rijetke (≥ 1/10.000 do < 1/1000)

Veoma rijetke (< 1/10.000)

Nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

MedDRA klasifikacija prema organskim sistemima	Nuspojave	Učestalost	
		Perindopril	Indapamid
Infekcije i infestacije	Rinitis	Vrlo rijetko	-
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Manje često*	-
	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	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
Poremećaji imunološkog sistema	Preosjetljivost (reakcije, većinom dermatološke u osoba s predispozicijom na alergijske i astmatske reakcije)	-	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipokalemija		Često
	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*	Manje često
	Hipokloremija	-	Rijetko
	Hipomagnezijemija	-	Rijetko
	Hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Promjene raspoloženja	Manje često	-
	Poremećaj spavanja	Manje često	-
	Depression	Manje često*	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica	Često	-
	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
	Akutni glaukom zatvorenog ugla	-	Nepoznato
	Horoidalni izljev	-	Nepoznato
	Zamagljen vid		Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često	Rijetko
	Tinitus	Često	-
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-
	Tahikardija	Manje često*	-
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atrijsku)	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	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom) (vidjeti dio 4.4)	Često	Vrlo rijetko

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

poremećaji	Vaskulitis	Manje često*	-
	Crvenilo	Rijetko*	-
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-
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	-
	Mučnina	Često	Rijetko
	Povraćanje	Često	Manje često
	Suha usta	Manje često	Rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Hepatitis (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji kože i supkutanog tkiva	Nenormalna funkcija jetre	-	Vrlo rijetko
	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	Spazam mišića	Često	Nepoznato
	Moguće pogoršanje preegzistentnog akutnog diseminiranog eritemskog lupusa	-	Nepoznato
	Artralgija	Manje često*	-
	Mialgija	Manje često*	Nepoznato
	Mišićna slabost	-	Nepoznato
	Rabdomioliza	-	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Insuficijencija bubrega	Manje često	Vrlo rijetko
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	-
	Anuria/Oliguria	Rijetko*	-
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često	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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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
Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije	Pad	Manje često*	-

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

Opis odabranih nuspojava

Tokom studija faze II i III u kojima se uspoređivao indapamid od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid 1,5 mg: kalij u plazmi <3,4 mmol/l uočen je u 10 % bolesnika i < 3,2 mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 sedmica liječenja. Nakon 12 sedmica liječenja, srednji pad kalija u plazmi bio je 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: kalij u plazmi <3,4 mmol/l uočen je u 25 % bolesnika i < 3,2 mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 sedmica liječenja, srednji pad kalija u plazmi bio je 0,41 mmol/l.

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 korist/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 lijekodirektno 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. 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).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Najvjerojatnija nuspojava kod prevelikog doziranja je hipotenzija, koju ponekad prate nauzeja, povraćanje, konvulzije, omaglica, pospanost, smušenost i oligurija koja može napredovati u anuriju (zbog hipovolemije). Može doći do poremećaja ravnoteže soli i vode (hiponatrijemija, hipokalijemija).

Tretman

Prvi postupci su brzo uklanjanje uzetoga lijeka (lijekova) ispiranjem želuca, davanjem aktivnog ugljena ili oboje. Zatim treba slijediti ponovno uspostavljanje ravnoteže tekućina i elektrolita u specijaliziranoj ustanovi do povratka u normalno stanje.

Ako bolesnik ima izrazitu hipotenziju, uklanjamo je tako da ga namjestimo u ležeći položaj sa spuštenom glavom. Ako je potrebno, možemo mu dati intravenoznu infuziju izotonične fiziološke otopine ili primijenimo bilo koji drugi postupak za povećavanje volumena.

Perindoprilat, aktivni metabolit perindopрила, moguće je ukloniti dijalizom (pogledajte poglavlje 5.2).

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori konvertaze angiotenzina, kombinacije, ATC šifra: C09BA04.

Lijek Prenewel je kombinacija terc-butilaminamin perindoprilata, inhibitora konvertaze angiotenzina i indapamida, sulfonamidnog diuretika. Njegove farmakološke karakteristike proizlaze iz karakteristika pojedinih supstanci te iz karakteristika koja nastaju zbog sinergističkog djelovanja obje supstance u kombinaciji.

Farmakološki mehanizam djelovanja

Povezan s perindoprilom

Perindopril je inhibitor konvertaze angiotenzina (ACE inhibitor), enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II, koji je vazokonstriktor. Ovaj enzim inducira izlučivanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde i razgradnju vazodilatatora bradikinina u neaktivne heptapeptide.

Ovo uzrokuje:

- da se smanjuje izlučivanje aldosterona,
- da se povećava aktivnost renina u plazmi jer aldosteron više nema negativnog povratnog učinka,
- da se smanjuje ukupni periferni otpor, s prvenstvenim djelovanjem na krvožilnu mrežu u mišićima i bubrezima, bez istovremenog zadržavanja soli i vode ili refleksne tahikardije za vrijeme kroničnog liječenja.

Antihipertenzivni učinak perindopрила primjećujemo i kod bolesnika s malim ili normalnim koncentracijama renina.

Perindopril djeluje preko svojeg aktivnog metabolita perindoprilata. Drugi metaboliti su neaktivni. Perindopril smanjuje rad srca:

- vazodilatacijskim učinkom na vene koje vjerojatno nastaje zbog promjena metabolizma prostaglandina: smanjivanje volumnog opterećenja,
- smanjivanjem ukupnog perifernog otpora: smanjivanje tlačnog opterećenja.

Istraživanje kod bolesnika sa srčanim popuštanjem pokazale su:

- smanjivanje pritisaka punjenja lijevog i desnog ventrikula,
- smanjivanje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca te poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog krvotoka u mišićima.

Također su se poboljšali rezultati testa opterećenja.

Povezan s indapamidom

Indapamid je sulfonamidni derivat s indolnim prstenom i farmakološki je srodan tiazidnim diureticima. Indapamid koči reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu. Povećava izlučivanje natrija i hlorida urinom te u manjoj mjeri izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava izlučivanje urina te djeluje antihipertenzivno.

Farmakodinamski učinci

Povezane s lijekom Prenewel

Kod bolesnika s hipertenzijom, lijek ima bez obzira na dob, o dozi ovisan antihipertenzivni učinak na dijastolički i sistolički krvni pritisak u ležećem ili stojećem položaju.

U multicentričkoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, aktivno kontroliranoj studiji PICXEL, elektrokardiografijom su ocjenjivali učinak kombinacije perindopрила i indapamida na hipertrofiju lijevog ventrikula u komparaciji s učinkom enalapрила u monoterapiji.

U studiji PICXEL su hipertenzivne bolesnike s hipertrofijom lijevog ventrikula (definirana kao indeks mase lijevog ventrikula >120 g/m² kod muškaraca i >100 g/m² kod žena) metodom slučajnog izbora razvrstali u skupine, gdje su uzimali 2 mg perindopрила i 0,625 mg indapamida ili 10 mg enalapрила jedanput na dan, 1 godinu. Doze su prilagođavali s obzirom na normalizaciju krvnog pritiska do najviše

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

8 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida odnosno 40 mg enalapрила jedanput na dan. Samo 34 % bolesnika ostalo je na liječenju dozom 2 mg perindoprila i 0,625 mg indapamida (u komparaciji s 20 % bolesnika dozom 10 mg enalapрила).

Na kraju liječenja, indeks mase lijevog ventrikula u cjelokupnoj populaciji bolesnika razvrstanih metodom slučajnog izbora, smanjio se znatno više uz perindopril i indapamid (-10,1 g/m²) u komparaciji s enalaprilom (-1,1 g/m²). Razlika u promjeni indeksa mase lijevog ventrikula između skupina bila je -8,3 (95 % interval vjerojatnosti (-11,5, -5,0), p<0,0001).

Bolji učinak na indeks mase lijevog ventrikula dostigli su kombinacijom 8 mg perindoprila i 2,5 mg indapamida.

Ocijenjena prosječna razlika u krvnom pritisku između skupina kod randomizirano razvrstane populacije iznosila je -5,8 mmHg (95 % interval vjerojatnosti (-7,9, -3,7), p<0,0001) za sistolički pritisak i -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p = 0,0004) za dijastolički pritisak u korist perindoprila i indapamida.

Povezane s perindoprilom

Perindopril je djelotvoran kod bolesnika sa svim stupnjevima hipertenzije: blagom, umjerenom ili teškom. Snižavanje dijastoličkog i sistoličkog krvnog pritiska opažamo u ležećem ili sjedećem položaju.

Antihipertenzivni učinak nakon jednokratne doze je najveći nakon 4 do 6 sati nakon uzimanja i očuva se 24 sata. Nakon 24 sata, stupanj rezidualnog kočenja konvertaze angiotenzina je velik, približno 80 %. Kod bolesnika koji ne reagiraju na liječenje, normalizaciju krvnog pritiska postizemo nakon jednog mjeseca i očuvamo je bez tahifilaksije.

Prekid liječenja ne uzrokuje povratni učinak, tj. pogoršanje hipertenzije.

Perindopril ima vazodilatacijske karakteristike, obnavlja elastičnost glavnih arterijskih debala, uklanja histomorfometrijske promjene u arterijama koje pružaju otpor i smanjuje hipertrofiju lijevog ventrikula. Po potrebi, dodatkom tiazidnog diuretika možemo postići dodatni, sinergistički učinak.

Kombiniranjem inhibitora konvertaze angiotenzina i tiazidnog diuretika smanjujemo rizik za pojavu hipokalijemije, koja inače postoji kod primjene diuretika u monoterapiji.

Povezane s indapamidom

Indapamid ima u monoterapiji antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Taj učinak pojavljuje se već kod doza koje imaju samo malo diuretske djelovanje.

Antihipertenzivni učinak indapamida proporcionalan je poboljšanju prilagodljivosti arterija i smanjivanju ukupnog i arteriolarnog perifernog krvožilnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijevog ventrikula.

Ako povećavamo doze tiazidnih i srodnih diuretika preko preporučenih, antihipertenzivni učinak dostiže plato, međutim, nuspojave se dalje povećavaju. Ako liječenje nije djelotvorno, ne smijemo zbog toga povećavati dozu tog lijeka.

Indapamid kod bolesnika s hipertenzijom, kratkoročno, srednjeročno i dugoročno:

- ne utiče na metabolizam lipida: triglicerida, LDL kolesterola i HDL kolesterola,
- ne utiče na metabolizam ugljičnih hidrata, niti kod bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolesti.

Podaci kliničkog ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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 Renewela u djece nisu dostupni.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Povezane s lijekom Renewel

Istovremeno uzimanje perindoprila i indapamida ne mijenja njihove farmakokinetičke karakteristike u komparaciji s odvojenim uzimanjem.

Povezane s perindoprilom

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. Budući da uzimanje hrane smanjuje metabolizam u perindoprilat te zato smanjuje i biološku raspoloživost, bolesnici moraju uzimati terc-butilamin perindoprilat oralno jedanput na dan, ujutro prije obroka.

Distribucija

Volumen distribucije je kod nevezanog perindoprilata približno 0,2 l/kg. Iako vezanje perindoprilata na bjelančevine u plazmi iznosi 20 %, većinom na konvertazu angiotenzina, ovisno je o koncentraciji.

Biotransformacija

Perindopril je predlijek. Dvadesetsedam posto uzete doze perindoprila ulazi u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Pored aktivnog perindoprilata, perindopril tvori još pet metabolita koji su neaktivni. Perindoprilat dostiže najveću koncentraciju u plazmi za 3 do 4 sata.

Eliminacija

Perindopril se iz tijela izlučuje urinom, terminalno poluvrijeme nevezane frakcije je približno 17 sati, a stanje ravnoteže postižemo za 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

Starije osobe

Izlučivanje perindoprilata iz tijela sporije je kod starijih bolesnika i bolesnika sa srčanim popuštanjem ili bubrežnim zatajivanjem.

Oštećena bubrežna funkcija

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega poželjno je prilagođavanje doze s obzirom na stupanj oštećenje funkcije (klirens kreatinina).

U slučaju dijalize

Dijalizni klirens perindoprilata je 70 ml/min.

Ciroza

Farmakokinetika perindoprila je promijenjena kod bolesnika s cirozom jetre: jetreni klirens osnovnog spoja smanjuje se za polovinu. Budući da se, usprkos tomu, količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje, dozu nije potrebno prilagođavati.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Povezane s indapamidom

Apsorpcija

Indapamid se brzo i u cjelosti apsorbira iz probavnog trakta. Kod ljudi dostiže najveću koncentraciju u plazmi približno 1 sat nakon peroralnog uzimanja.

Distribucija

Vežanje na bjelančevine iznosi 79 %.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme izlučivanja iznosi između 14 i 24 sata (u prosjeku 18 sati). Višekratno uzimanje ne uzrokuje nakupljanje lijeka. Indapamid se iz tijela izlučuje pretežno urinom (70 % doze) i stolicom (22 %) u obliku neaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Oštećena bubrežna funkcija

Kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom farmakokinetika se ne mijenja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lijek Prenewel je nešto toksičniji nego pojedinačne supstance. Iako kod štakora nisu opazili povećanje promjena na bubrezima, kombinacija je kod pasa uzrokovala toksične učinke na probavne organe, a kod štakora su opazili povećane toksične učinke za majku (u komparaciji s perindoprilom). Ipak se navedene nuspojave pojavljuju kod doza koje od terapijskih odvajaju veoma široka granica neškodljivosti.

Povezane s perindoprilom

U studijama hronične oralne toksičnosti (štakori i majmuni), ciljni organ je bubreg, s reverzibilnim oštećenjem. U ispitivanjima in vitro ili in vivo nije primijećena mutagenost.

Studije reprodukcije toksikologije (štakori, miševi, zečevi i majmuni) nisu pokazale znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao klasa, induciraju štetne učinke na kasni fetalni razvoj, što dovodi do fetalne smrti i kongenitalnih učinaka kod glodavaca i kunića: uočene su bubrežne lezije i povećanje peri- i postnatalne smrtnosti. Plodnost nije bila narušena ni kod mužjaka ni kod ženki štakora.

U dugotrajnim studijama na štakorima i miševima nije primijećena karcinogenost.

Povezano s indapamidom

Najveće doze primijenjene oralno različitim vrstama životinja (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su pogoršanje diuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja tokom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenozno ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim djelovanjem indapamida, tj. bradipnejom i perifernom vazodilatacijom.

Ispitivanja reprodukcije toksikologije nisu pokazala embriotoksičnost ili teratogenost i plodnost nije bila narušena.

Indapamid je testiran negativno na mutagena i kancerogena svojstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

kalcij hlorid heksahidrat
laktoza monohidrat
krospovidon
mikrokristalna celuloza
natrij hidrogenkarbonat
hidratirani koloidni silicij dioksid
magnezij-stearat

6.2 Inkompatibilnosti

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Navod smisleno nije potreban.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži zbog osiguranja zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakiranja rezervoara

Blisteri (OPA/Al/PVC/Al) po 30 tableta 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 na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

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

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

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

04-07.3-2-6456/22 od 08.02.2024. godine

Datum revizije sažetka

08.02.2024. godine