

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

Peroralna primjena.

Uobičajena doza jest jedna tableta lijeka Prenewel 8 mg/2,5 mg jedanput na dan, najbolje ujutro prije doručka.

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.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina 60 ml/min ili više nije potrebno prilagođavati dozu.

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.

Djeca i adolescenti

Lijek Prenewel 8 mg/2,5 mg ne smijemo davati djeci i adolescentima jer djelotvornost i podnašanje perindopрила, u samostalnom ili kombiniranom liječenju, nisu kod njih još bili dokazani.

4.3 Kontraindikacije

Odobreno
ALMBIH
8.2.2024.

Povezane s perindoprilom:

- preosjetljivost na perindopril ili druge inhibitore konvertaze angiotenzina (ACE inhibitore);
- angioedem (Quinckov edem) u anamnezi kod prethodnog liječenju ACE inhibitorima;
- nasljedni ili idiopatski angioedem;
- drugo ili treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4 i 4.6).

Istovremena primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Povezane s indapamidom:

- preosjetljivost na indapamid ili druge sulfonamide;
- jako oštećena funkcija bubrega (klirens kreatinina manje od 30 ml/min);
- jetrena encefalopatija;
- jako oštećena funkcija jetre;
- hipokalijemija;
- općenito vrijedi da ovaj lijek nije preporučljiv u kombinaciji s lijekovima koji nisu uvršteni među antiaritmike i uzrokuju *torsades de pointes* (pogledajte poglavlje 4.5);
- dojenje (pogledajte poglavlje 4.6).

Povezane s lijekom Prenewel:

- preosjetljivost na bilo koju pomoćnu supstancu;
- jako ili umjereno oštećena funkciju bubrega (klirens kreatinina manji od 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 uporebi

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.

Neutropenija/agranulocitoza:

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).

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. 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 simptomati su prestali nakon ukidanja ACE inhibitora. Intestinalni angioedem moramo uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod bolesnika s bolovima u trbuhu koji uzimaju ACE inhibitore.

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

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) može doći do povećanja rizika za angioedem (npr. oticanje dišnih puteva i jezika, sa ili bez respiratornog pogoršanja) (vidjeti odjeljak 4.5).

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 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 visokoprotočnim 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.

Diuretici koji štede kalij, soli kalija:

Kombinacija perindopрила i diuretika koji štede kalij ili soli kalija obično nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.5).

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:

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre tiazidni diuretici i njima srodni diuretici mogu uzrokovati jetrenu encefalopatiju. 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 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 perindoprila 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, za koji je karakteristično da je tvrdokoran i nestaje nakon prestanka liječenja. Ako se pojavi, treba uzeti u obzir da može biti jatrogenog izvora. Kad je ACE inhibitor još uvijek najbolji izbor, možemo razmisliti o nastavljaju liječenja.

Djeca i adolescenti:

Djelotvornost i podnošljivost perindoprila, 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 Prenewel 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 Prenewel 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

Druge rizične skupine bolesnika:

Budući da kod bolesnika s teškim srčanim popuštanjem (IV. razred) ili šećernom bolesti tipa 1 (spontana težnja k povećanoj koncentraciji kalija), liječenje moramo početi pod ljekarskim nadzorom i smanjenom početnom dozom, lijek Prenewel 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 sa šećernom bolesti koji se liječe peroralnim antidijabeticima ili inzulinom, u prvom mjesecu liječenja ACE inhibitorom treba pažljivo pratiti koncentraciju šećera u krvi.

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 anesteziju, 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.

Hiperkalijemija:

Kod nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril, opazili su povećane vrijednosti serumskog kalija. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije su bubrežna insuficijencija, pogoršanje bubrežne funkcije, starost (>70 godina), šećerna bolest, događaji u međuvremenu, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza i istovremena upotreba diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uzimanje dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili uzimanje drugih lijekova koji uzrokuju povišenje serumskog kalija (npr. heparin). Upotreba dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili diuretika koji štede kalij, osobito kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije dovodi do znatnog povećanja koncentracije kalija u serumu. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtno opasne aritmije. Ako se istovremena upotreba gore navedenih lijekova pokaže kao prikladna, preporučuje se oprez kod upotrebe i redovito praćenje serumskog kalija (pogledajte poglavlje 4.5).

Povezani s indapamidom:

Ravnoteža vode i elektrolita:

Vrijednosti natrija:

Moramo ih izmjeriti prije početka liječenja i zatim mjerenja ponavljati u redovitim razmacima. Svi diuretici mogu smanjiti koncentraciju natrija, što može imati teške posljedice. Budući da smanjivanje natrija može ispočetka biti asimptomatično, neophodne su redovite pretrage koje moraju biti češće kod starijih bolesnika i bolesnika sa cirozom (pogledajte poglavlja 4.8 i 4.9).

Vrijednosti kalija:

Prekomjerni gubitak kalija s hipokalijemijom je veliki rizik kod tiazidnih i srodnih diuretika. 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 kardiotoksičnost 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.

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.

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.

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 oštine 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. Istovremena upotreba tiazidnih diuretika može dodatno povećati koncentraciju litija te povećati rizik za toksičnost litija u kombinaciji s ACE inhibitorima. Upotrebu kombinacije perindoprila 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 (uključujući acetilsalicilnu kiselinu u velikim dozama): 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 (zbiranje učinka).
- Kortikosteroidi, tetrakozaktid: smanjuju antihipertenzivni učinak (zadržavanje soli i vode zbog kortikosteroida).
- Drugi antihipertenzivni lijekovi: istovremena upotreba drugih antihipertenzivnih lijekova s perindoprilom/indapamidom može za posljedicu imati dodatno snižavanje krvnog pritiska.

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).

Kombinacije koje ne preporučujemo:

- Diuretici koji štede kalij (spironolakton, triamteren u monoterapiji ili u kombinaciji), kalij (soli kalija): ACE inhibitori smanjuju diureticima uzrokovan gubitak kalija: Diuretici koji štede kalij, npr. spironolakton, triamteren ili amilorid, dodaci kalija ili nadomjestci soli koji sadrže kalij mogu znatno povećati koncentraciju kalija u serumu (s potencijalnim smrtnim ishodom). Ako je istovremena upotreba indicirana zbog dokazane hipokalijemije, moramo ih kod pratiti koncentraciju kalija u serumu i elektrokardiogram.
- Racecadotril: ACE inhibitori (npr. perindopril) su poznati po tome da mogu dovesti do pojave angioedema. Ovaj rizik se još dodatno povećava sa istovremenom primjenom racecadotрила (lijeka koji se primjenjuje za akutnu dijareju).
- mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pacijenti koji istovremeno uzimaju i mTOR inhibitore mogu imati povećani rizik za angioedem (vidjeti odjeljak 4.4.).

Kombinacije kod kojih moramo biti osobito oprezni:

- Antidijabetički lijekovi (inzulin, hipoglikemični sulfonamidi). Promatranja uz kaptopril i enalapril.

Upotreba ACE inhibitora može povećati hipoglikemični učinak kod bolesnika sa šećernom bolesti, koji uzimaju inzulin ili hipoglikemične sulfonamide. Pojava hipoglikemičnih epizoda je veoma rijetka (poboljšanje tolerancije na glukozu i posljedično smanjivanje potrebe za inzulinom).

Kombinacije koje zahtijevaju određeni oprez:

- Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid: istovremeno uzimanje s ACE inhibitorima može povećati rizik za pojavu leukopenije.
- Anestetici: ACE inhibitori mogu povećati hipotenzivni učinak nekih anestetika.
- Diuretici (tiazidni diuretici ili diuretici Henleove petlje: prethodno liječenje velikim dozama diuretika može uz uvođenje liječenja perindoprilom uzrokovati hipovolemiju i rizik za pojavu hipotenzije.
- 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: antiaritmici skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); antiaritmici skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol); neki neuroleptici (klorpromazin, ciamemazin, levopromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (pimozid); druge supstance kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravenozno, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravenozno, 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. Propisivati moramo nestimulantne laksative.
- Srčani glikozidi: hipokalijemija povećava toksične učinke srčanih glikozida. Moramo pratiti vrijednosti kalija i elektrokardiogram te po potrebi ponovno odrediti liječenje.

Kombinacije koje zahtijevaju određeni oprez:

- Metformin: laktacidoza zbog metformina koju uzrokuje moguća funkcionalna bubrežna insuficijencija, povezana s diureticima, naročito diureticima Henleove petlje. Muškarcima s 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.
- iklosporin: rizik za povišavanje razine kreatinina bez promjene razine ciklosporina u krvi, također ako nema prekomjernog gubitka soli i vode.

4.6 Trudnoća i dojenje

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

Budući da je lijek Prenewel kontraindiciran 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:

Dugotrajna izloženost tiazidima u trećem tromjesečju može smanjiti majčin volumen plazme kao i protok krvi kroz maternicu i placentu, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i zaostajanje u rastu. Izvještavali su i o rijetkim slučajevima hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi koja je bila izložena tiazidima u tom razdoblju.

Dojenje:

Lijek Prenewel je kontraindiciran tokom dojenja.

Povezano s indapamidom:

Indapamid se izlučuje u majčino mlijeko. Indapamid je veoma sličan tiazidnim diureticima koji su u vrijeme dojenja bili povezani sa smanjivanjem ili čak zaustavljanjem izlučivanja mlijeka. Može se pojaviti preosjetljivost na sulfonamidne supstance, hipokalijemija i kernikterus.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Povezan s perindoprilom, indapamidom i lijekom Prenewel

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

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).

uspojave, do kojih može doćiSljedeće nuspojave zabilježene su tokom liječenja, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

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).

Bolesti krvi i limfnog sistema:

Veoma rijetke:

- Trombocitopenija, leukopenija/neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija.

**Odobreno
ALMBIH
8.2.2024.**

Anemiju (pogledajte poglavlje 4.4)

- Prijavljeni su kod uzimanja inhibitora konvertaze angiotenzina registrirali kod specifičnih skupina bolesnika (s presađenim bubrezima, na hemodijalizi).

Psihijatrijski poremećaji:

Povremeni:

- Poremećaji raspoloženja ili spavanja.

Bolesti nervnog sistema:

Česte:

- Parestezije, glavobolja, astenija, omaglica, vrtoglavica.

Veoma rijetke:

- Smušenost.

Nepoznato:

- sinkopa

Očne bolesti:

Česte:

- Poremećaji vida.

Nepoznato:

- Akutni glaukom zatvorenog ugla
- Horoidalni izljev

Bolesti uha, uključujući poremećaje labirinta:

Česte:

- Tinitus.

Vaskularne bolesti:

Česte:

- Hipotenzija, ortostatska ili ne (pogledajte poglavlje 4.4).

Bolesti srca:

Veoma rijetke:

- Aritmija, uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijsku fibrilaciju, anginu pectoris i infarkt miokarda, možda zbog prekomjerne hipotenzije kod bolesnika s velikim rizikom (pogledajte poglavlje 4.4).

Nepoznato:

- Torsade de pointes pogledajte poglavlje 4.4. i 4.5).

Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinalnog prostora:

Česte:

- Za vrijeme liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina izvještavali su o suhom kašlju, za koji je karakteristično da je tvrdokoran i da nakon prestanka liječenja nestane. Ako se pojavi, treba uzeti u obzir da može biti jatrogenog izvora. Dispneja.

Povremene:

- Bronhospazam.

Veoma rijetke:

- Eozinofilna upala pluća, rinitis.

Bolesti probavnih organa:

Česte:

- Zatvor, suha usta, nauzeja, bolovi u žličici, anoreksija, povraćanje, bolovi u trbuhu, promjena okusa, dispepsija, proljev.

Veoma rijetke:

- Pankreatitis.

Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda:

Veoma rijetke:

- Hepatitis, bilo citolitički iliolestatski (pogledajte poglavlje 4.4).

Nepoznato:

- Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre postoji mogućnost nastanka jetrene encefalopatije

(pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Bolesti kože i potkožnog tkiva:

Česte:

- Osip, pruritus, makulopapularne erupcije.

Povremene:

- Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grla, urtikarija (pogledajte poglavlje 4.4).
- Reakcije preosjetljivosti, prije svega dermatološke, kod bolesnika sa sklonošću k alergijskim i astmatskim reakcijama.
- Purpura.
- Mogućnost pogoršanja postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa.

Rijetke:

- Pogoršanje psorijaze

Veoma rijetke:

- Multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom.
- Izvještavali su o slučajevima fotosenzitivnih reakcija (pogledajte poglavlje 4.4).

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Česte:

- Grčevi.

Bolesti mokraćnog sistema:

Povremene:

- Oštećena funkcija bubrega.

Veoma rijetke:

- Akutno zatajivanje bubrega.

Poremećaji reprodukcije i dojki:

Povremene:

- Impotencija.

Opšte tegobe i promjene na mjestu aplikacije:

Česte:

- Astenija.

Povremene:

- Znojenje.

Pretrage:

- Gubitak kalija s osobito jakom hipokalijemijom kod nekih rizičnih skupina (pogledajte poglavlje 4.4).
- Produženje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti odjeljak 4.4 i 4.5)
- Povećanje u nivou mokraćne kiseline i glukoze u krvi za vrijeme terapije
- Povećanje nivoa jetrenih enzima
- Hiponatrijemija s hipovolemijom koja uzrokuje dehidraciju i ortostatsku hipotenziju.
- Povećanje razine mokraćevine i kreatinina i povećanje uree u plazmi, koje je reverzibilno nakon prestanka liječenja. Takvo povećanje češće je kod bolesnika sa suženjem bubrežne arterije, bolesnika a arterijskom hipertenzijom, kod onih koji uzimaju diuretike i bolesnika s bubrežnim zatajivanjem.
- Hiperkalijemija, obično prolazna.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Rijetke:

- Povišene razine kalcija u plazmi.

Nepoznato:

- Trošenje kalija sa osobito ozbiljnim smanjenjem kalija kod rizičnih populacija (vidjeti odjeljak 4.4).

Smanjeni nivoi kalija, obično prolazno. Hiponatrijemija i hipovolemija koja uzrokuje dehidraciju i ortostatsku hipotenziju.

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 lijekadirektno 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 spušenom glavom. Ako je potrebno, možemo mu dati intravenoznu infuziju izotonične fiziološke otopine ili primijenimo bilo koji drugi postupak za povećavanje volumena.

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

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

Lijek Renewel 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 lijekom Renewel

U kombinaciji se antihipertenzivni učinci obje supstance sinergistički zbrajaju.

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 bradikina 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 perindoprila 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:

**Odobreno
ALMBIH
8.2.2024.**

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

Istraživanje kod bolesnika sa srčanim popuštanjem pokazale su:

- smanjivanje pritisa 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 klorida urinom te u manjoj mjeri izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava izlučivanje urina te djeluje antihipertenzivno.

Karakteristike antihipertenzivnog učinka

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. Njegov antihipertenzivni učinak traje 24 sata. Snižavanje krvnog pritiska postizemo za manje od jednog mjeseca, bez tahifilaksije. Nakon prekida liječenja nema povratnog učinka. U kliničkim ispitivanjima je istovremeno uzimanje perindopрила i indapamida uzrokovalo antihipertenzivni učinak, koji je bio sinergistički u komparaciji s učinkom pojedinih supstanci u monoterapiji.

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 $>120 \text{ g/m}^2$ kod muškaraca i $>100 \text{ g/m}^2$ 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 8 mg perindopрила i 2,5 mg indapamida odnosno 40 mg enalapрила jedanput na dan. Samo 34 % bolesnika ostalo je na liječenju dozom 2 mg perindopрила 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 ($-10,1 \text{ g/m}^2$) u komparaciji s enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$). 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 perindopрила i 2,5 mg indapamida.

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

klinička efikasnost i sigurnost

Povezano sa perindoprilom

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.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Povezane s lijekom Prenewel

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

Povezane s perindoprilom

Nakon peroralnog uzimanja, perindopril se brzo apsorbira i dostiže najvišu koncentraciju u 1 satu.

Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

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

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. Dokazali su linearni odnos između doze perindoprila i izloženosti u plazmi.

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

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

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

Dijalizni klirens perindoprilata je 70 ml/min.

Farmakokinetika perindopрила 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.

Povezane s indapamidom

Indapamid se brzo i u cjelosti apsorbira iz probavnog trakta.

Kod ljudi dostiže najveću koncentraciju u plazmi približno 1 sat nakon peroralnog uzimanja. Vezanje na bjelančevine iznosi 79 %.

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.

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 bubrežima, 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.

Pretkliničke studije provedene odvojeno s perindoprilom i indapamidom, nisu pokazale genotoksični, karcinogeni ili teratogeni učinak.

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

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 (3 blistera po 10 tableta).

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.

Odobreno
ALMBIH
8.2.2024.

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

**Odobreno
ALMBIH
8.2.2024.**