

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prenewel 8 mg/2,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, což odpovídá perindoprilum 6,68 mg, a indapamidum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa

	8mg/2,5mg tableta
laktosa	134,96 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety jsou bílé, oválné, mírně bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prenewel 8 mg/2,5 mg, tablety, je indikován jako substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podávaným souběžně v téže dávce.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Prenewel 8 mg/2,5 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem.

##### *Starší pacienti (viz bod 4.4)*

U starších pacientů musí být kreatinin v plazmě přizpůsobený ve vztahu k věku, váze a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčeni, pokud je normální renální funkce a po zvážení odpovědi krevního tlaku.

##### *Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)*

Léčba je kontraindikována v případě středně těžké a těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min).

U pacientů s clearance kreatininu větší nebo rovné 60 ml/min, není nutná úprava dávkování.

V běžné lékařské praxi se provádí pravidelná kontrola kreatininu a draslíku.

##### *Porucha funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)*

U těžké poruchy funkce jater je léčba kontraindikována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Renewel 8 mg/2,5 mg se nemá používat u dětí a dospívajících, protože účinnost a snášenlivost perindoprilu u dětí a dospívajících, samotného nebo v kombinaci, nebyla stanovena.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

#### **Související s perindopilem:**

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na některý ACE inhibitor;
- Angioedém (Quinckeho edém) ve spojení s předchozí léčbou ACE inhibitorem v anamnéze (viz bod 4.4);
- Dědičný nebo idiopatický angioedém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Souběžné užívání přípravku Renewel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1);
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Renewel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5);
- Mimetělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5);
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

#### **Související s indapamidem:**

- Hypersenzitivita na indapamid nebo sulfonamidy;
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30 \text{ ml/min.}$ );
- Jaterní encefalopatie;
- Těžká porucha funkce jater;
- Hypokalemie.

#### **Související s přípravkem Renewel:**

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod  $60 \text{ ml/min.}$ ).

Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností přípravek Renewel nemá být užíván u:

- Dialyzovaných pacientů;
- Pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### ***Zvláštní upozornění***

#### **Společná pro perindopril a indapamid:**

##### *Lithium:*

Kombinace lithia s kombinací perindoprilu a indapamidu se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### **Související s perindopilem:**

##### *Neutropenie/agranulocytóza/ trombocytopenie/anémie:*

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících ACE inhibitory. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s mimořádnou opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo

prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka) (viz body 4.5 a 4.8).

#### *Renovaskulární hypertenze:*

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni ACE inhibitory, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

#### *Hypersenzitivita/angioedém:*

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, aby se zajistilo úplné vymizení symptomů před propuštěním pacienta. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, hlasivková štěrbina nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest.

ACE inhibitory způsobují vyšší procento výskytu angioedému u černošské populace pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou ACE inhibitory mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání ACE inhibitorů (viz bod 4.3).

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován pomocí vyšetřovacích metod zahrnujících CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají ACE inhibitory a mají bolesti břicha.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání inhibitorů ACE s NEP inhibitory (racekadotrilem), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

#### *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:*

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání ACE inhibitorů během desenzibilizační léčby jedem blanokřídých (včely, vosy). ACE inhibitory mají být s opatrností používány u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a nemají být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž

je nutná jak léčba ACE inhibitory, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením ACE inhibitoru alespoň na 24 hodin před léčbou.

#### *Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL:*

U pacientů užívajících ACE inhibitory se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

#### *Hemodialyzovaní pacienti:*

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a souběžně léčených ACE inhibitory byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### *Primární aldosteronismus:*

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibiční systém renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

#### *Draslík šetřící léky, doplňky draslíku nebo náhrady solí obsahující draslík:*

Kombinace perindoprilu s draslík šetřícími léky, doplňky draslíku nebo náhradami solí obsahujícími draslík se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Těhotenství:*

Léčba ACE inhibitory nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby ACE inhibitory považováno za nezbytné, mají pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je zjištěno těhotenství, léčba ACE inhibitory musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

### **Související s indapamidem:**

#### *Hepatální encefalopatie:*

V případě poruchy funkce jater mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit, zejména při poruše rovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii, která může vyvolat jaterní kóma. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě přerušit.

#### *Fotosenzitivita:*

U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly hlášeny případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovně zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

### ***Opatření pro použití***

### **Společná pro perindopril a indapamid:**

#### *Porucha funkce ledvin:*

V případě těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je léčba přípravkem kontraindikována.

U některých hypertoniků bez zjevných stávajících renálních lézí, u nichž renální krevní testy svědčí o funkční renální insuficienci, má být léčba ukončena a případně znovu započata buď v nižší dávce, nebo podáním pouze jedné ze složek přípravku.

U těchto pacientů běžné lékařské prohlídky zahrnují časté sledování hladin draslíku a kreatininu, po dvou týdnech léčby a poté každé dva měsíce během období stabilní terapie. Renální selhání bylo zaznamenáno hlavně u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo souběžným renálním selháním zahrnujícím stenózu renální arterie.

Přípravek se nedoporučuje v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny.

#### *Hypotenze a deplece vody a elektrolytů:*

Existuje riziko náhlé hypotenze v přítomnosti stávající deplece sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie). Proto je nutné systematické sledování klinických příznaků deplece vody a elektrolytů, které se mohou objevit s interkurentní epizodou průjmu nebo zvracení. U těchto pacientů má být prováděno pravidelné sledování hladiny elektrolytů v plazmě.

Závažná hypotenze může vyžadovat podání intravenózní infuze fyziologického roztoku.

Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. Po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek přípravku.

#### *Kalemie:*

Kombinace perindoprilu a indapamidu nevylučuje možnost vzniku hypokalemie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jiných antihypertenziv s obsahem diuretika má být prováděno pravidelné sledování plazmatických hladin draslíku.

#### *Pomocné látky:*

Přípravek Renewel 8 mg/2,5 mg obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **Související s perindoprilem:**

#### *Kašel:*

Při užívání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu byl zaznamenán suchý kašel. Kašel je charakteristický svojí perzistencí a vymizením při vysazení léčby. Pokud se objeví tento symptom, je nutno počítat s možnou iatrogenní etiologií. V případě, kdy se podávání inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu jeví jako nezbytné, může být zváženo pokračování léčby.

#### *Pediatrická populace:*

Účinnost a snášenlivost perindoprilu u dětí a dospívajících, v monoterapii nebo v kombinaci, nebyla stanovena.

#### *Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů atd.):*

K významné stimulaci renin - angiotensin - aldosteronového systému dochází zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní bezsodíkový režim nebo dlouhodobá diuretická léčba), u pacientů s iniciálním nízkým krevním tlakem, v případě stenózy renální arterie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem.

Blokáda tohoto systému inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu může tudíž způsobit, zvláště při prvním podání nebo během prvních dvou týdnů léčby, náhlý pokles krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu nasvědčujících funkční renální insuficienci. Občas může dojít k akutnímu nástupu, ačkoli jsou takové případy vzácné, a k proměnlivé době nástupu.

V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována.

#### *Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):*

Bylo prokázáno, že souběžné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### *Starší pacienti:*

Před zahájením léčby mají být vyšetřeny renální funkce a kalemie. Dávka je obvykle přizpůsobena podle hodnoty krevního tlaku, zvláště v případě deplece vody a elektrolytů, aby se zabránilo vzniku náhlé hypertenze.

#### *Ateroskleróza:*

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní opatrnost je třeba dodržovat zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrální oběhovou nedostatečností; u těchto pacientů je třeba začít léčbu nízkou dávkou.

#### *Renovaskulární hypertenze:*

Léčbou renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu však mohou být přínosné u pacientů s renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korektivní chirurgický zákrok nebo u nichž chirurgický zákrok není možný.

Léčba přípravkem Prenewel 8 mg/2,5 mg není vhodná u pacientů se známou stenózou renální arterie nebo s podezřením na stenózu renální arterie, protože má být zahájena na nemocničním lůžku v dávce nižší než jedna tableta přípravku Prenewel 8 mg/2,5 mg.

#### *Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience:*

U pacientů s těžkým srdečním selháním (stupeň IV) léčba přípravkem Prenewel 8 mg/2,5 mg není vhodná, protože má být zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. U hypertoniků s koronární insuficiencí se nemá přerušovat léčba betablokátory: ACE inhibitor má být přidán k betablokátoru.

#### *Diabetici:*

U pacientů s insulin-dependentním diabetem mellitem (spontánní tendence k vyšším hladinám draslíku), léčba přípravkem Prenewel 8 mg/2,5 mg tablet není vhodná, jelikož léčba má být zahájena pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být pečlivě monitorována glykemie, zejména během prvního měsíce léčby ACE inhibitory (viz bod 4.5).

#### *Etnické rozdíly:*

Stejně jako jiné ACE inhibitory i perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertoniků.

#### *Operace/anestezie:*

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu mohou vyvolat hypotenzi během anestezie, zvláště pokud má podávané anestetikum hypotenzní potenciál.

Proto se doporučuje, aby byla léčba dlouhodobě působícími inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, jako je perindopril, přerušena jeden den před operací, je-li to možné.

#### *Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:*

ACE inhibitory mají být s opatrností používány u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory.

#### *Porucha funkce jater:*

Vzácně byly ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a postupuje v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu nebyl pochopen. Pacienti užívající ACE inhibitory, u kterých se projeví žloutenka nebo zřetelná elevace jaterních enzymů, mají přestat užívat ACE inhibitor a mají být přiměřeně léčebně sledováni (viz bod 4.8).

#### *Hyperkalemie:*

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie

patří porucha funkce ledvin, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a pacienti užívající kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium včetně náhražek soli; nebo pacienti užívající jakékoli jiné léčivé látky zvyšující draslík v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu, kyselinu acetylsalicylovou  $\geq 3$  g/den, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus. Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu a výše uvedené látky užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

### **Související s indapamidem:**

#### *Rovnováha vody a elektrolytů:*

##### Hladiny sodíku:

Plazmatickou hladinu sodíku je nutné stanovit ještě před zahájením léčby, a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Každá diuretická léčba může vést k hyponatremii, někdy s vážnými následky. Pokles hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatický, a proto je nutné pravidelné sledování. Toto sledování musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9).

Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Souběžná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý.

##### Hladiny draslíku:

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, jako jsou starší a/nebo podvyživení jedinci, kteří užívají či neužívají najednou více léků, pacienti s cirhózou, s edémem a ascitem, koronární pacienti a pacienti se srdečním selháním.

V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.

##### Prodloužení QT intervalu:

Pacienti s dlouhým QT intervalem jsou též riziková, ať je jeho původ vrožený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji závažných poruch rytmu, zvláště torsade de pointes, které mohou být fatální.

U všech případů je nutné časté sledování hladin draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku má být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby.

Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

##### Hladiny hořčíku:

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

##### Hladiny vápníku:

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nediodagnostikovanou hyperparatyreózou. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit.

Glykemie:

Sledování glykemie je nutné u nemocných s diabetem, zejména pokud jsou hladiny draslíku nízké.

Kyselina močová:

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

*Renální funkce a diuretika:*

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo jen minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220  $\mu$ mol/l u dospělých osob).

U starších pacientů má být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta podle Cockcroftova vzorce pro výpočet clearance kreatininu:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 0,814 \times \text{plazmatická hladina kreatininu}$$

kdy: věk je vyjádřen v letech,  
tělesná hmotnost v kg,  
plazmatická hladina kreatininu v  $\mu$ mol/l.

Tento vzorec odpovídá starším mužům a má být upraven pro ženy vynásobením výsledku 0,85.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. Výsledkem může být zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné důsledky pro pacienty s normální renální funkcí, může však dále zhoršit již preexistující poruchu funkce ledvin.

*Sportovci:*

Sportovci si mají být vědomi, že přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivní reakci u antidopingových testů.

*Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem:*

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolest očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšíms vypsání léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikovými faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### **Společné pro perindopril a indapamid:**

*Nedoporučované kombinace:*

- Lithium: při souběžném podávání lithia s ACE inhibitory bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Použití perindoprilu v kombinaci s indapamidem a lithia se nedoporučuje, ale je-li taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé sledování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

*Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:*

- Baklofen: Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a funkci ledvin, a pokud je třeba upravte dávku antihypertenziva.
- Nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové  $\geq 3$  g/den): při souběžném podávání



ACE inhibitorů a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s ACE inhibitory může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení souběžného podávání a periodicky poté.

*Kombinace vyžadující určitou opatrnost:*

- Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika: zesílení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

### **Související s perindopilem:**

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

*Léky vyvolávající hyperkalemii*

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotensin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim. Kombinace s těmito léky zvyšuje riziko hyperkalemie.

*Souběžné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):*

- Aliskiren: U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidit a mortality.
- Mimetělní léčba: Mimetělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má být zvaženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.
- Sakubitril/valsartan: Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

*Nedoporučované kombinace:*

- Aliskiren: U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidit a mortality (viz bod 4.4).
- Souběžná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptorů pro angiotensin: Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je souběžná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptorů pro angiotensin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací ACE inhibitoru s antagonistou receptorů pro angiotensin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).
- Estramustin: Riziko zvýšených nežádoucích účinků jako je angioneurotický edém (angioedém).
- Kalium šetřící diuretika (spironolakton, triamteren, v monoterapii nebo v kombinaci), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium: ACE inhibitory snižují ztráty draslíku vyvolané diuretiky. Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindopilem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika, např. spironolakton, triamteren nebo amilorid, doplňky stravy obsahující kalium nebo

náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru (potenciálně smrtelnému). Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Souběžná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost“.

- Kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol): Pacienti užívající souběžně kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

#### *Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:*

- Antidiabetika (insulin, perorální antidiabetika): Epidemiologické studie naznačily, že souběžné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladin krevní glukosy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.
- Draslík nešetřící diuretika: U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby ACE inhibitorem. Pravděpodobnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.  
*U arteriální hypertenze*, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci solí/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby ACE inhibitorem, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena nebo musí být léčba ACE inhibitorem zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.  
*U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání*, léčba ACE inhibitorem má být zahájena velmi nízkými dávkami, po redukci dávky souběžně podávaného draslík nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby ACE inhibitorem monitorovány.
- Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton): S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami ACE inhibitorů: Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 %, a s předchozí léčbou ACE inhibitory a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště při nedodržení doporučeného dávkování v této kombinaci. Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin. Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.
- Racekadotril: O ACE inhibitech (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).
- mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Souběžné užívání ACE inhibitorů s mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

#### *Kombinace vyžadující určitou opatrnost:*

- Antihypertenziva a vazodilatancia: Souběžné užívání těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Souběžné použití s glyceroltrinitrátem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.
- Alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid: souběžné podávání ACE inhibitorů může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).
- Anestetika: ACE inhibitory mohou prohloubit hypotenzní účinek některých anestetik (viz bod 4.4).
- Zlato: nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a

- souběžně ACE inhibitorem včetně perindoprilu.
- Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Při souběžném užívání ACE inhibitorů a dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV), snížená aktivita gliptinu, může vést ke zvýšenému riziku angioedému.
- Sympatomimetika: Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.
- Cyklosporin: Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.
- Heparin: Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

### **Související s indapamidem:**

#### *Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:*

- Léky vyvolávající *torsade de pointes*: vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid s opatrností podáván souběžně s léky vyvolávajícími *torsade de pointes*, jako, ale ne pouze antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid); antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); některé antipsychotické fenothiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenony (např. droperidol, haloperidol), jiná antipsychotika (např. pimozid); jiné látky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erythromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, i.v. vinkamin, methadon, astemizol, terfenadin). V případě potřeby prevence nízkých hladin draslíku a korekce: sledování QT intervalu.
- Léky snižující hladiny draslíku: amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa: zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek). Sledování nízkých hladin draslíku a korekce v případě potřeby; zvláštní opatrnosti je třeba při léčbě srdečními glykosidy. Mají se používat nestimulační laxativa.
- *Srdeční glykosidy (digoxin)*: Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu. V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčičku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
- *Alopurinol*: Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

#### *Kombinace vyžadující určitou opatrnost:*

- Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren): I když jsou racionální kombinace u některých pacientů užitečné, hypokalemie nebo hyperkalemie se mohou i tak vyskytnout (zejména u pacientů s renálním selháním nebo diabetes). Plazmatické hladiny draslíku a EKG mají být monitorovány, a v případě potřeby přeměřeny.
- Metformin: laktátová acidóza po podání metforminu, navozená možnou funkční renální insuficiencí v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135  $\mu$ mol/l) u mužů a 12 mg/l (110  $\mu$ mol/l) u žen.
- Jodované kontrastní látky: při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.
- Vápník (soli vápníku): riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.
- Cyklosporin, *takrolimus*: riziko zvýšených hladin kreatininu bez změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání): Snížení antihypertenzního účinku (retence solí a vody vyvolaná kortikosteroidy).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Jednotlivé komponenty tohoto kombinovaného přípravku mají účinek na těhotenství a kojení,

přípravek Prenewel se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Prenewel je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Prenewel se nedoporučuje během kojení. Je třeba zvážit důležitost léčby pro matku a rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit užívání přípravku Prenewel.

### ***Těhotenství***

#### **Související s perindoprilem:**

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství.

Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je známo, že jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii). (Viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### **Související s indapamidem:**

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Delší expozice thiazidem během třetího trimestru může snížit objem mateřské plazmy stejně jako uteroplacentární průtok krve, což může způsobit fetoplacentární ischemii a retardaci růstu. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### ***Kojení***

Přípravek Prenewel se nedoporučuje během kojení.

#### **Související s perindoprilem:**

Podávání perindoprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání perindoprilu během kojení. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

#### **Související s indapamidem:**

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné.

Mohla by nastat hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidu a hypokalemie. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla spojována, během kojení, se snížením nebo dokonce s potlačením laktace. Indapamid se během kojení nedoporučuje.

### ***Fertilita***

#### **Společné pro perindopril a indapamid**

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

### **Související s perindoprilem, indapamidem a přípravkem Prenewel:**

Žádná ze dvou léčivých látek neovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje, ať již jednotlivě nebo v kombinaci. U některých pacientů se však mohou vyskytnout individuální reakce spojené se snížením krevního tlaku, především na počátku léčby nebo během kombinovaného užívání s jinými antihypertenzivy.

V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje snížena.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### **a. Souhrn bezpečnostního profilu**

Perindopril inhibuje systém renin-angiotensin-aldosteron a zmírňuje ztráty draslíku způsobené indapamidem.

U šesti procent pacientů užívajících přípravek Prenewel 8 mg/2,5 mg byla pozorována hypokalemie (hladina draslíku v séru < 3,4 mmol/l).

Nejčastěji hlášenými pozorovanými nežádoucími účinky jsou:

- s perindoprilem: závrať, bolest hlavy, parestezie, dysgeuzie, zhoršení zraku, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.
- s indapamidem: hypokalemie, reakce přecitlivělosti, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím, a makulopapulózní vyrážka.

### **b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků**

Mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky, jež jsou zařazeny podle své frekvence do následujících skupin:

- Velmi časté: ( $\geq 1/10$ )
- Časté: ( $\geq 1/100$  až < 1/10)
- Méně časté: ( $\geq 1/1\ 000$  až < 1/100)
- Vzácné: ( $\geq 1/10\ 000$  až < 1/1\ 000)
- Velmi vzácné: (< 1/10\ 000)
- Neznámo (z dostupných údajů nelze určit)

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>	
		<b>Perindopril</b>	<b>Indapamid</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Rinitida	Velmi vzácné	-
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Eozinofilie	Méně časté *	-
	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Aplastická anémie	-	Velmi vzácné
	Pancytopenie	Velmi vzácné	-
	Leukopenie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Hemolytická anémie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivita (reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím)	-	Časté
<b>Endokrinní poruchy</b>	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné	-
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté *	-
	Hyperkalemie vratná po přerušení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté *	-

	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté *	Méně časté
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné
	Hypokalemie (viz bod 4.4)	-	Časté
	Hypochloremie		Vzácné
	Hypomagnezemie		Vzácné
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Změny nálady	Méně časté	-
	Poruchy spánku	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	-
	Zmatenost	Velmi vzácné	-
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrať	Časté	-
	Bolest hlavy	Časté	Vzácné
	Parestezie	Časté	Vzácné
	Dysgeuzie	Časté	-
	Somnolence	Méně časté *	-
	Synkopa	Méně časté *	Není známo
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo
<b>Poruchy oka</b>	Postižení zraku	Časté	Není známo
	Myopie (viz bod 4.4)	-	Není známo
	Rozmazané vidění	-	Není známo
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem		Není známo
	Choroidální efuze	-	Není známo
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Vertigo	Časté	Vzácné
	Tinitus	Časté	-
<b>Srdeční poruchy</b>	Palpitace	Méně časté *	-
	Tachykardie	Méně časté *	-
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
<b>Cévní poruchy</b>	Hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Méně časté *	-
	Zčervenání	Vzácné	-
	Raynaudův fenomén	Není známo	-
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospasmus	Méně časté	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha	Časté	-
	Zácpa	Časté	Vzácné
	Průjem	Časté	-
	Dyspepsie	Časté	-
	Nauzea	Časté	Vzácné
	Zvracení	Časté	Méně časté
	Sucho v ústech	Méně časté	Vzácné

	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo
	Abnormální hepatální funkce	-	Velmi vzácné
	Pruritus	Časté	-
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka	Časté	-
	Makulopapulózní vyrážka	-	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné
	Angioedém (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné
	Purpura	-	Méně časté
	Hyperhidróza	Méně časté	-
	Fotosenzitivní reakce	Méně časté *	Není známo
	Pemfigoid	Méně časté *	-
	Zhoršení psoriázy	Vzácné *	-
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	-
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Velmi vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné
	<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Svalové křeče	Časté
Možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses		-	Není známo
Artralgie		Méně časté *	-
Myalgie		Méně časté *	-
Svalová slabost		-	Není známo
Rhabdomyolýza		-	Není známo
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Renální insuficience	Méně časté	-
	Anurie/Oligurie	Vzácné	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Erektální dysfunkce	Méně časté	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté *	-
	Malátnost	Méně časté *	-
	Periferní otok	Méně časté *	-
	Pyrexie	Méně časté *	-
	Únava	-	Vzácné
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená hladina urey v krvi	Méně časté *	-
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Méně časté *	-
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	Vzácné	-
	Zvýšená hladina jaterních enzymů	Vzácné	Není známo
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Zvýšená hladina glukosy v krvi	-	Není známo
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	Není známo
	Prodloužený QT interval na EKG (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Pád	Méně časté*	-

\* Frekvence počítána z klinických studií, kde byly nežádoucí účinky zaznamenány ze spontánních hlášení

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Nejpravděpodobnějším projevem předávkování je hypotenze, která může být provázena nauzeou, zvracením, svalovými křečemi, závratí, ospalostí, zmateností, oligurií, která může vést až k anurii (následkem hypovolemie). Mohou se vyskytnout i poruchy elektrolytů a vody (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku).

### Léčba

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požitých látek výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení až do návratu k normálnímu stavu. Pokud nastane výrazná hypotenze, je třeba umístit pacienta do polohy vleže na zádech, s hlavou níže. Podle potřeby se intravenózně podá fyziologický roztok nebo se doplní objem jiným způsobem. Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, je dialyzovatelný (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, kombinace, perindopril a diuretika, ATC kód: C09BA04.

Přípravek Prenewel je kombinovaný přípravek obsahující terc-butylaminovou sůl perindoprilu, inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu, a indapamid, diuretikum, sulfonamidový derivát s indolovým kruhem. Jeho farmakologické vlastnosti se odvozují z vlastností jednotlivých složek a z vlastností vyvolaných synergickým působením obou léčivých látek v kombinaci.

### *Farmakologický mechanismus účinku*

#### **Související s přípravkem Prenewel**

Přípravek Prenewel má aditivní synergistický antihypertenzní účinek obou složek.

#### **Související s perindoprilem**

#### Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který mění angiotensin I na angiotensin II, vazokonstrikční látku; konvertující enzym souběžně stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin, a stimuluje degradaci bradykininu, vazodilatátoru, na inaktivní heptapeptidy.



### Farmakodynamické účinky

Z toho vyplývá:

- snížení sekrece aldosteronu,
- zvýšení plazmatické aktivity reninu, přičemž aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu,
- pokles celkové periferní rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií.

Antihypertenzní účinek perindoprilu se projevuje rovněž u osob s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu.

Perindopril účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní.

Perindopril snižuje srdeční práci:

- vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsoben změnami v metabolismu prostaglandinů: snížení preloadu,
- snížením celkové periferní rezistence: snížení afterloadu.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plního tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení regionálního průtoku krve svaly.

Bylo prokázáno též významné zlepšení zátěžových testů.

### Související s indapamidem

Indapamid je derivát sulfonamidu s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Indapamid inhibuje reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzní účinek.

### Charakteristika antihypertenzního účinku

#### Související s přípravkem Preenewel

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje Preenewel na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vestoje.

Tento antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin. Snížení krevního tlaku je dosaženo méně než jeden měsíc bez tachyfyaxe; vysazení léčby neprovází rebound fenomén. Během klinických studií se souběžné podání perindoprilu a indapamidu projevilo antihypertenzními účinky synergistické povahy ve vztahu k jednotlivým přípravkům podaným samostatně.

Multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá, kontrolovaná studie PICXEL hodnotila echokardiograficky účinnost kombinace perindoprilu/indapamidu na hypertrofii levé komory versus enalapril v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index hmotnosti levé komory (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> u mužů a > 100 g/m<sup>2</sup> u žen) randomizováni buď na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg nebo na enalapril 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až na perindopril 8 mg a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno perindoprilem 2 mg/indapamidem 0,625 mg (versus 20 % enalaprilem 10 mg).

Na konci léčby se index hmotnosti levé komory snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid (-10,1 g/m<sup>2</sup>), než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) u všech randomizovaných pacientů. Rozdíl mezi skupinami ve změně LVMI byl -8,3 (95 % CI (-11,5; - 5,0),

p < 0,0001)).

Lepší účinek na LVMI byl dosažen s dávkou perindopril 8 mg/indapamid 2,5 mg.

Co se týče krevního tlaku, odhadnutý průměr rozdílů mezi skupinami u randomizované populace byl -5,8 mm Hg (95 % CI (-7,9; -3,7), p < 0,0001) pro systolický krevní tlak a -2,3 mm Hg (95 % CI (-3,6; -0,9), p = 0,0004) pro diastolický krevní tlak, ve prospěch skupiny užívající perindopril/indapamid.

### **Související s perindoprilem**

#### **Farmakodynamické účinky**

Perindopril je účinný ve všech stádiích arteriální hypertenze: lehké, středně těžké i těžké. Vede ke snížení systolického a diastolického krevního tlaku v poloze vleže i vstojе. Maximální antihypertenzní účinek nastupuje za 4 až 6 hodin po požití jednorázové dávky a trvá nejméně po dobu 24 hodin. Reziduální blokáda angiotensin konvertujícího enzymu po 24 hodinách je vysoká: pohybuje se kolem 80 %.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, dochází k normalizaci krevního tlaku po 1 měsíci léčby bez následné tachyfyaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén s návratem hypertenze.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v rezistentních arteriích a vyvolává snížení hypertrofie levé komory. V případě potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku.

Kombinace inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu a thiazidového diuretika snižuje riziko hypokalemie vyvolané samotným diuretikem.

#### **Klinická účinnost a bezpečnost**

##### *Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) – data z klinických studií*

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace ACE inhibitoru s blokátorem receptorů pro angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii ACE inhibitorem nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

### **Související s indapamidem**

#### **Farmakodynamické účinky**

V monoterapii má indapamid antihypertenzní účinek trvající po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje v dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti již minimální.

Antihypertenzní účinek souvisí se zlepšením arteriální compliance a se snížením celkové a arteriolární periferní vaskulární rezistence. Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, dosáhne rovnovážného stavu, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Je-li léčba neúčinná, dávka nemá být zvyšována.

U hypertoniků bylo při krátkodobém, střednědobém a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

- neovlivňuje metabolismus lipidů: triacylglyceroly, LDL- a HDL-cholesterol,
- neovlivňuje glycidový metabolismus, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

#### *Pediatrická populace*

Údaje o použití přípravku Prenewel u dětí nejsou k dispozici.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Související s přípravkem Prenewel**

Souběžné podávání perindoprilu a indapamidu neovlivňuje jejich farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s jejich odděleným podáváním.

### **Související s perindoprilem**

#### Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril erbumin má být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

#### Distribuce

Distribuční objem je zhruba 0,2 l/kg pro nevázaný perindoprilát. Vazba perindoprilátu na bílkoviny v plasmě je 20 %, hlavně na angiotensin konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

#### Biotransformace

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3 - 4 hodiny po podání.

#### Linearita/nelinearita

Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladině v plasmě.

#### Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosaženo rovnovážného stavu během 4 dnů.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.

##### Porucha funkce ledvin

Doporučuje se úprava dávky u renální insuficience v závislosti na stupni poruchy funkce (clearance kreatininu).

### V případě dialýzy

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

### Cirhóza

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

### **Související s indapamidem**

#### Absorpce

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání.

#### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

#### Biotransformace a eliminace

Eliminační poločas je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání indapamidu nezpůsobuje kumulaci. Indapamid se vylučuje převážně ledvinami (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

#### Zvláštní skupiny pacientů

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s renálním selháním se farmakokinetické parametry nemění.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Přípravek Prenewel vykazuje lehce zvýšenou toxicitu oproti jednotlivým složkám. U potkanů se renální projevy nezdaří být zesílené. Avšak u psů vytváří kombinace látek gastrointestinální toxicitu a u potkanů se toxické účinky na matku zdají být zvýšené (v porovnání s perindoprilem).

Nicméně tyto nežádoucí účinky se projevují v dávkách odpovídajících značně zvýšené hranici bezpečnosti v porovnání s používanými terapeutickými dávkami.

Preklinické studie provedené separátně s perindoprilem a indapamidem neukázaly genotoxický nebo karcinogenní potenciál. Reprodukční toxikologické studie neukázaly embryotoxicitu nebo teratogenitu a fertilita nebyla snížena.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Hydrogenuhlíčitán sodný

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PE/PVDC-Al blistr se 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 nebo 100 tabletami v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

58/052/11-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 9. 2015

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 1. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).