

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prenewel 2 mg/0,625 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, což odpovídá perindoprilum 1,67 mg, a indapamidum 0,625 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa

Jedna tableta obsahuje 33,74 mg laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé, podlouhlé, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud je to možné, má být provedena titrace dávky jednotlivých léčivých látek, aby se stanovila individuální hladina doporučené účinné dávky.

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Prenewel 2 mg/0,625 mg jednou denně, pokud možno užívaná ráno a před jídlem. Pokud se ukáže tato dávka pro úpravu krevního tlaku nedostatečná, lze ji po měsíci léčby zdvojnásobit (tj. na 2×1 tabletu přípravku Prenewel 2 mg/0,625 mg nebo na 1×1 tabletu přípravku Prenewel 4 mg/1,25 mg).

Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)

Přípravek Prenewel 2 mg/0,625 mg je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min.) se doporučuje zahájit léčbu s adekvátně sníženou dávkou kombinace jednotlivých léčivých látek. Maximální dávka má být 1 tableta přípravku Prenewel 2 mg/0,625 mg za den.

Je-li clearance kreatininu vyšší než 60 ml/min., není třeba žádná úprava dávky.

Monitorování stavu pacienta má zahrnovat časté stanovení hladiny draslíku a kreatininu v séru (např. každý druhý měsíc).

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 potřeba úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Prenewel 2 mg/0,625 mg nebyly u dětí a dospívajících do 18 let stanoveny. Proto se pro tuto věkovou skupinu podávání přípravku nedoporučuje.

Starší pacienti

Léčba má být zahájena sníženou dávkou kombinace jednotlivých léčivých látek nebo jednou tabletou přípravku Prenewel 2 mg/0,625 mg (pokud jsou k dispozici) jednou denně, pokud možno ráno, před jídlem. Je-li to nutné, lze dávku perindoprilu s opatrností zvýšit na 4 mg/den po jednom měsíci dávkování (viz bod 4.4).

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoliv jiný 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 Prenewel 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 Prenewel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5);
- Mímotělní 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 na některý sulfonamid;
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min.}$);
- Jaterní encefalopatie;
- Těžká porucha funkce jater;
- Hypokalemie.

Související s perindoprilem a indapamidem:

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kvůli absenci dostatečných terapeutických zkušeností se přípravek Prenewel nesmí užívat u:

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Související s perindoprilem a indapamidem

Ve srovnání s nejnižšími schválenými dávkami jednotlivých složek nebylo při používání nízkých dávek přípravku Prenewel (2 mg/0,625 mg) pozorováno žádné významné snížení nežádoucích účinků s výjimkou hypokalemie (viz bod 4.8).

Zvýšení výskytu idiosynkratických reakcí nelze během podávání dvou antihypertenzních léčiv, které

pacient nikdy dříve neužíval, vyloučit. Pacient má být pečlivě sledován kvůli minimalizaci rizika.

Lithium

Kombinace lithia při souběžném užívání s perindoprilem a indapamidem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Související s perindoprilem

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly zaznamenány 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 extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poškození 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 okamžité 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 inhibitorem 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 v průběhu desenzibilizace

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání ACE inhibitorů během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (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 inhibitorem, 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 inhibitorem 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 inhibici systému 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

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (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 zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovné 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 poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 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 se závažným srdečním selháním nebo souběžným renálním selháním zahrnujícím stenózu renální arterie.

Přípravek se obvykle 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.

Zvláštní upozornění na některé pomocné složky přípravku

Laktosa

Přípravek Prenewel 2 mg/0,625 mg obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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. Počáteční dávka je obvykle přizpůsobena podle hodnoty krevního tlaku, zvláště v případě deplece vody a elektrolytů, aby se zabránilo vzniku náhlé hypotenze.

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. Nicméně, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu mohou být prospěšné u pacientů s renovaskulární hypertenzí, kteří mají podstoupit chirurgickou léčbu nebo pokud takový zákrok není možný.

Léčba známé stenózy renální arterie nebo při podezření na ni má začít v nemocnici pomocí nízké dávky a s pokračujícím monitorováním funkce ledvin a hladin draslíku. U určité části těchto pacientů se může vyvinout selhání renálních funkcí, jež je obvykle reversibilní (po přerušení léčby).

Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience

U pacientů s těžkým srdečním selháním (stupeň IV) má být léčba 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), má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nižší úvodní dávkou.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem musí být pečlivě monitorována glykemie, zejména během prvního měsíce léčby ACE inhibitorem (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 není jasný. Pacienti, kteří dostávají ACE inhibitory a u kterých se vyvinula žloutenka nebo došlo k výraznému

zvýšení jaterních enzymů, musí přerušit léčbu ACE inhibitory 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 ≥ 3 g/den, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus. Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků soli obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k signifikantnímu 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 vrozený 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 nediagnostikovaným hyperparathyroidismem. 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 μmol/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 μmol/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 bolesti 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 nejrychlejšímsi vysazení 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 ≥ 3 g/den): Při souběžném podávání ACE inhibitorů a nesteroidních protizánětlivých léků (tj. 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 morbidity a mortality.

Mimotělní léčba: Mimotělní 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 morbidity 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 perindoprilem 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 trpí-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 soli/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 inhibitorech (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, nevolnost, 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. vincamin, 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 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, hořčíku 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 µmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 µmol/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 (solí vápníku): Riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus: Riziko zvýšených hladin kreatininu beze změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání): Snížení antihypertenzního účinku (retence soli a vody vyvolaná kortikosteroidy).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinku jednotlivých léčivých látek tohoto kombinovaného přípravku na těhotenství a kojení není přípravek Prenewel doporučen během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Prenewel je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Prenewel se nedoporučuje během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Prenewel musí být proto provedeno vzhledem k důležitosti léčby matky.

Těhotenství

Související s perindopilem

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.

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 plasmy 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 blízký 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

Účinky spojené s perindoprilem, indapamidem a jejich kombinací

Žádná ze dvou léčivých látek neovlivňuje pozornost, 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 snižuje ztráty draslíku způsobené indapamidem. V klinických studiích byla u 2 % a 4 % pacientů užívajících kombinaci perindoprilu a indapamidu 2 mg/0,625 mg a 4 mg/1,25 mg 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

Během léčby kombinací perindoprilu a indapamidu se mohou vyskytnout 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)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Perindopril	Indapamid
Infekce a infestace	Rinitida	Velmi vzácné	-
Poruchy krve a lymfatického systému	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
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím)	-	Časté
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	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
Psychiatrické poruchy	Změny nálady	Méně časté	-
	Poruchy spánku	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	-
	Zmatenost	Velmi vzácné	-
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté	-
	Bolest hlavy	Časté	Vzácné
	Parestzie	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
Poruchy oka	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
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté	Vzácné
	Tinitus	Časté	-
Srdeční poruchy	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	Velmi vzácné	-

	pacientů (viz bod 4.4)		
	Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Méně časté *	-
	Zčervenání	Vzácné	-
	Raynaudův fenomén	Není známo	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospasmus	Méně časté	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-
Gastrointestinální poruchy	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
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo
	Abnormální hepatální funkce	-	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus	Časté	-
	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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté	Není známo
	Možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematosus	-	Není známo
	Artralgie	Méně časté *	-
	Myalgie	Méně časté *	-
	Svalová slabost	-	Není známo
	Rhabdomyolýza	-	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	Méně časté	-
	Anurie/Oligurie	Vzácné	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté *	-
	Malátnost	Méně časté *	-
	Periferní otok	Méně časté *	-
	Pyrexie	Méně časté *	-
	Únava	-	Vzácné
Vyšetření	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
Poranění, otravy a procedurální komplikace	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. Kromě toho se může objevit nauzea, zvracení, svalové křeče, závrať, ospalost, zmatenost, oligurie vedoucí až k anurii (vzhledem k hypovolemii). Mohou se vyskytnout i poruchy elektrolytů a objemu (hyponatremie a hypokalemie).

Léčba

Výplach žaludku a/nebo podávání aktivního uhlí spolu s obnovením rovnováhy kapalin a elektrolytů. Vyvine-li se výrazná hypotenze, má se pacient uložit do polohy vleže a má se podat izotonický roztok v intravenózní infuzi nebo se má zavést jiná forma doplnění objemu. Perindoprilát se dá odstranit dialýzou (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: perindopril a diuretika, ATC kód: C09BA04.

Přípravek Prenewel je kombinací erbuminové soli perindoprilu (inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu) a indapamidu (diuretikum typu chlorosulfamoylu). Jeho farmakologické vlastnosti se

odvozuji z vlastností jednotlivých složek a z vlastností vyvolaných synergickým působením obou léčivých látek v kombinaci.

Mechanismus účinku

Vztahující se k přípravku Prenewel

Při použití obou složek (perindoprilu a indapamidu) v kombinaci se projeví jejich aditivní antihypertenzní účinek.

Vztahující se k perindoprilu

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který mění angiotensin I v angiotensin II, vazokonstrikční látka.

ACE inhibice redukuje hladiny angiotensinu II v plasmě, a tím se zvyšuje aktivita plasmatického reninu (prostřednictvím inhibice negativní zpětné vazby uvolňování reninu) a zeslabuje se sekrece aldosteronu. To má za následek snížení celkové periferní rezistence s přednostním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, které při chronické léčbě není doprovázeno retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií.

Protože ACE inaktivuje bradykinin, vede ACE inhibice také ke zvýšení aktivity oběhového a místního systému kalikrein-kinin (a tudíž i k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku ACE inhibitorů na snížení krevního tlaku a je částečně odpovědný za jejich vedlejší účinky (např. kašel).

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzní účinek perindoprilu se také vyskytuje u pacientů s nízkou nebo normální koncentrací reninu.

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

Perindopril snižuje srdeční výkon:

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie provedené na pacientech se srdeční nedostatečností ukázaly:

- snížení plicního tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkového periferního cévního odporu,
- zvýšení srdečního výkonu a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení oblastního průtoku krve ve svalech.

Zlepšení ukázaly také výsledky zátěžových testů.

Vztahující se k indapamidu

Indapamid je derivát sulfonamidu s indolovým kruhem a farmakologicky souvisí s thiazidovými diuretiky. Indapamid inhibuje reabsorpci sodíku v proximálním segmentu distálních ledvinových tubulů. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menším měřítku i exkreci draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje produkci moči a působí antihypertenzně.

Charakteristika antihypertenzního účinku

V souvislosti s přípravkem Prenewel

U pacientů s hypertenzí má přípravek na dávce závislý antihypertenzní účinek na systolický i diastolický krevní tlak jak vleže, tak ve vzpřímené poloze, nezávisle na věku. Jeho antihypertenzní účinek trvá 24 hodin. Regulace krevního tlaku se dosáhne za méně než jeden měsíc bez tachyfyaxe. Přerušení léčby nevede k tzv. rebound efektu. V průběhu klinického hodnocení vykazovalo souběžné podávání perindoprilu a indapamidu aditivní antihypertenzní účinek synergické povahy ve vztahu

k látkám podávaným samostatně.

Účinek nízkého dávkování přípravku Prenewel na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl studován.

Klinická účinnost a bezpečnost

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie s aktivním komparátorem, hodnotila účinek kombinace perindoprilu/indapamidu na LVH oproti monoterapii enalapilem na echokardiografii.

Ve studii PICXEL byli hypertenzní pacienti s LVH (definované jako index masy levé komory (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mužů a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žen) randomizováni buď do skupiny perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg nebo enalapril 10 mg užívané jednou denně po dobu léčby jednoho roku. Dávka byla uzpůsobena podle kontroly krevního tlaku, až na dávku perindopril 8 mg a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg užívané jednou denně. Pouze 34 % subjektů zůstalo léčeno kombinací perindopril 2mg/ indapamid 0,625 mg (oproti 20 % léčených enalapilem 10 mg).

V závěru léčby se index LVMI snížil významně u skupiny perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) oproti skupině enalaprilu ($-1,1 \text{ g/m}^2$) v celé populaci randomizovaných pacientů. Rozdíl LVMI mezi skupinami byl $-8,3$ (95 % CI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepší účinek na LVMI byl dosažen s většími dávkami perindoprilu a indapamidu než s dávkami, které jsou schváleny pro Prelectal a BiPrelectal.

Co se týče krevního tlaku, byly odhadované průměrné rozdíly mezi skupinami v randomizované populaci $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) pro systolický krevní tlak a $-2,3 \text{ mm Hg}$ (95% CI $(-3,6; -0,9)$, $p < 0,0004$) pro diastolický krevní tlak, ve skupině perindopril/indapamid.

V souvislosti s perindopilem

Farmakodynamické účinky

Perindopril je účinný pro všechny stupně hypertenze (mírnou, středně těžkou i těžkou). Snížení systolického a diastolického krevního tlaku se dosahuje jak v poloze vleže, tak ve vzpřímené poloze. Antihypertenzní účinek vrcholí mezi 4. a 6. hodinou po podání jednotlivé dávky a přetrvává 24 hodin. ACE inhibice dosahuje dokonce i po 24 hodinách přibližně 80 % maximálního účinku. U pacientů reagujících na léčbu se dosáhne regulace krevního tlaku během jednoho měsíce a tento účinek přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Prerušení léčby nevede k „rebound“ efektu, tj. opětovnému zvýšení krevního tlaku.

Perindopril vykazuje vazodilatační účinky, obnovuje pružnost velkých arterií, koriguje histomorfometrické změny cévního odporu snižuje hypertrofii levé komory. Kde je to nezbytné, zvyšuje adjuvantní léčba thiazidovými diuretiky léčebný účinek prostřednictvím synergie aditivního typu.

Kombinace ACE inhibitoru a thiazidových diuretik snižuje hypokalemii vyvolanou 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.

V souvislosti s indapamidem

Farmakodynamické účinky

Je-li indapamid používán pro monoterapii, trvá jeho antihypertenzní účinek 24 hodin. Tento účinek je pozorován již v dávkách, jež mají minimální diuretické vlastnosti.

Antihypertenzní účinek indapamidu je proporcionální zlepšení pružnosti arterií a snížením celkového a arteriolárního periferního cévního odporu. Indapamid snižuje hypertrofii levé komory.

Při eskalaci dávky dosahuje antihypertenzní účinek thiazidů a příbuzných diuretik plata. Po dosažení tohoto limitu se již terapeutický účinek dále nezvyšuje, zatímco nežádoucí účinky stále rostou. Je-li proto léčba neúčinná, nemá se dávka tohoto léčiva zvyšovat.

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

Vztahující se k přípravku Prenewel

Společné podávání perindoprilu a indapamidu nemění jednotlivé farmakokinetické vlastnosti složek v porovnání s podáváním jednotlivých látek.

Vztahující se k perindoprilu

Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání se perindopril rychle absorbuje a maximálních koncentrací dosahuje během jedné hodiny. Poločas vylučování perindoprilu v plasmě se rovná jedné hodině.

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 prekurzor. 27 % podaného perindoprilu se dostane do krevního řečiště jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě něj vzniká dalších pět neaktivních metabolitů. Maximálních hladin perindoprilátu v plasmě je dosaženo během 3 až 4 hodin.

Linearita/nelinearita

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí plasmě.

Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas nevázané frakce je přibližně 17 hodin a ustáleného stavu je dosaženo během 4 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Vylučování perindoprilátu je zpomaleno u starších pacientů a u pacientů se srdečním a renálním selháním.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin se doporučuje úprava dávky podle závažnosti poruchy funkce (clearance kreatininu).

V případě dialýzy

Dialyzační clearance perindoprilátu je 70 ml/min.

Cirhóza

Kinetika perindoprilu se mění při jaterní cirhóze: jaterní clearance mateřské molekuly klesá na polovinu. Množství vytvořeného perindoprilátu je však nezměněno, a proto není nutná žádná úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Vztahující se k indapamidu

Absorpce

Indapamid se rychle a úplně vstřebává ze zažívacího traktu.

U člověka dosahuje maximálních koncentrací v plasmě přibližně 1 hodinu po perorálním podání.

Distribuce

Vazba na bílkoviny plasmy dosahuje zhruba 79 %.

Biotransformace a eliminace

Poločas eliminace je 14-24 hodin (v průměru 18 hodin). Opakované podání nevede k akumulaci léčiva. Indapamid se z organismu vylučuje převážně močí (70 % dávky) a stolicí (22 %) ve formě neaktivních metabolitů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se farmakokinetika indapamidu nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace perindoprilu a indapamidu vykazuje lehce zvýšenou toxicitu oproti jednotlivým složkám. U potkanů se renální projevy nezdají 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

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Hydrouhličitan 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 v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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.
OPA-Al-PVC/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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/686/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 11. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 10. 2011

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).