

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prenewel Neo 10 mg/2,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum argininum 10 mg (což odpovídá perindoprilum 6,790 mg) a indapamidum 2,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní tablety, s vyraženou značkou A2 na jedné straně tablety. Rozměry tablety: přibližně 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prenewel Neo 10 mg/2,5 mg tablety je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podávaným souběžně v téže dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tableta přípravku Prenewel Neo 10 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, tělesné hmotnosti a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčeni, pokud mají 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).

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

Bezpečnost a účinnost perindopril-argininu/indapamidu u pediatrické populace nebyla ještě stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravek Prenewel Neo se nemá používat u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Související s perindopilem:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné inhibitory ACE;
- Angioedém (Quinckeho edém) v anamnéze ve spojitosti s podáním ACE inhibitoru (viz bod 4.4);
- Hereditární nebo idiopatický angioedém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Souběžné užívání přípravku Prenewel Neo s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1);
- Souběžné užívání se sakubitrem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5);
- Mimotělní 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 léčivou látku nebo na jiné sulfonamidy;
- Hepatální encefalopatie;
- Těžká porucha funkce jater;
- Hypokalemie.

Související s přípravkem Prenewel Neo:

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká a středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min).

Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností nemá být přípravek Prenewel Neo tablety užíván:

- Dialyzovanými pacienty;
- Pacienty 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:

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, 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 inhibitorů ACE, 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. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

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).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. 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 inhibitory ACE, je zvýšené riziko těžké 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 inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takových případech 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, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest.

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

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

U pacientů léčených inhibitory ACE 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 postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

Souběžné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčba sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindopilem nelze zahájit dříve než do 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Souběžné užívání jiných NEP inhibitorů (např. racecadotril) a ACE inhibitorů může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). Proto je před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racecadotril) u pacientů léčených perindopilem zapotřebí pečlivé zhodnocení přínosů a rizik.

Souběžné podávání s mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

U pacientů užívajících souběžně mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) může být zvýšené riziko vzniku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5).

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). Inhibitory ACE 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 inhibitory ACE, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou.

Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL

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

Hemodialyzovaní pacienti

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

Primární hyperaldosteronismus

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

Těhotenství

Podávání inhibitorů ACE nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, všechny ostatní pacientky mají být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

Související s indapamidem

Hepatální encefalopatie

V případě poškození jaterních funkcí 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 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 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.

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.

Starší pacienti

Před zahájením léčby mají být vyšetřeny renální funkce a kalemie. Úvodní 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. 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 Neo 10 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 Neo 10 mg/2,5 mg.

Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience

U pacientů s těžkým srdečním selháním (stupeň IV) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou, z toho důvodu není přípravek Prenewel Neo 10 mg/2,5 mg tablety vhodný k počáteční dávce. U hypertoniků s koronární insuficiencí se nemá přerušovat léčba betablokátory: inhibitor ACE 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, léčba přípravkem Prenewel Neo 10 mg/2,5 mg tablety není vhodná.

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

Etnické rozdíly

Stejně jako jiné inhibitory ACE 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

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

Jaterní selhání

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

Hyperkalemie

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání draslík šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid...), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. hepariny, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol, jiné inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotensin II, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/den, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAIDs, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim). Užívání doplňků draslíku, draslík 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. Pokud je souběžné užívání těchto látek považováno za nutné, doporučuje se opatrnost a pravidelné monitorování draslíku v séru (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. 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).

Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. 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. Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rabdomyolýzy. 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.

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 refrakterní, pokud není korigován sérový hořčík.

Plazmový hořčík

Bylo prokázáno, že thiazidová 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 objeví 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. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Společné pro perindopril a indapamid:

Nedoporučované kombinace:

- Lithium: Při souběžném podávání lithia s inhibitory ACE 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: Zesílení antihypertenzního účinku. Sledování krevního tlaku a v případě nutnosti úprava dávky antihypertenziva.
- Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den): při souběžném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE 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 zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení souběžného podávání a periodicky poté.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

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

Související s perindoprilem:

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, 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.

Souběžná léčba je kontraindikována (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.
- Mimosměrná léčba: Mimosměrná 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, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.
- Sakubitril/valsartan: Souběžné užívání perindoprilu s sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu a ACE může zvýšit riziko angioedému. Léčba sakubitrilem/valsartanem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčba perindoprilem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné použití se nedoporučuje:

- 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 inhibitory ACE a blokátory 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 inhibitory ACE a blokátory 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 inhibitoru ACE 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).
- Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol): U pacientů užívajících souběžně kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) může být zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).
- Draslík šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), draslík (soli draslíku): Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto souběžné použití indikováno, mají být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost“.

Souběžné použití vyžadující zvláštní opatrnost:

- Antidiabetika (insulin, perorální antidiabetika): Epidemiologické studie naznačily, že souběžné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (insuliny, 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 mají-li depleci objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory ACE. 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 inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání, léčba inhibitory ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, možná po redukcí dávky souběžně podávaného draslík nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

- Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton): S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE: Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 %, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu 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.
- Racecadotril: Je známo, že inhibitory ACE (např. perindopril) způsobují angioedém. Toto riziko může být zvýšené, pokud je souběžně užíván racecadotril (lék používaný proti akutnímu průjmům).
- mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus): U pacientů užívajících souběžně inhibitory mTOR může být zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Souběžné použití vyžadující určitou opatrnost:

- Antihypertenziva a vazodilatancia: Souběžné užívání těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Souběžné použití s glycerol-trinitrátem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancií může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.
- Alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid: Souběžné podávání inhibitorů ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).
- Anestetika: Inhibitory ACE mohou prohloubit hypotenzní účinek některých anestetik (viz bod 4.4).
- Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Zvýšené riziko vzniku angioedému v důsledku snížení aktivity dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) u pacientů souběžně léčených inhibitory ACE.
- Sympatomimetika: Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.
- 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 inhibitory ACE včetně perindoprilu.

Související s indapamidem:

Souběžné použití 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), některá antipsychotika: fenotiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenony (např. droperidol, haloperidol), jiná neuroleptika (např. pimozid), jiné látky: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vinkamin i.v., 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 digitalisem. Mají se používat nestimulační laxativa.
- Digitalisové přípravky: Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu. Je doporučeno sledovat hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
 - Alopurinol: Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

Souběžné použití vyžadující určitou opatrnost:

- Draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolakton, triamteren): Zatímco u některých pacientů je tato kombinace shledána prospěšnou, může se stále vyskytnout hypokalemie nebo hyperkalemie (zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo diabetem). Je třeba sledovat hladiny draslík v séru a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
- 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 μ mol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μ 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 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 Neo doporučen během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Prenewel Neo je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Přípravek Prenewel Neo se nedoporučuje během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Prenewel Neo musí být proto provedeno vzhledem k důležitosti léčby matky.

Těhotenství

Související s perindoprilem:

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

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitory ACE 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 inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li inhibitory ACE 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 inhibitorům ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, 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. Dlouhodobé vystavení lidského plodu působení thiazidů během třetího

trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní perfuzi u matky, což může vyvolat 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 Neo se nedoporučuje během kojení.

Související s perindopilem:

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 kojené novorozence/kojence nelze vyloučit.

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

Indapamid se nedoporučuje během kojení.

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

Spojené s perindopilem, indapamidem a přípravkem Prenewel Neo

Žádná ze dvou léčivých látek individuálně ani kombinovaná v přípravku Prenewel Neo nemá vliv na bdělost, ale u některých pacientů může vzniknout individuální reakce způsobená poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

Z tohoto důvodu může být snížena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu:

Podávání perindoprilu inhibuje renin-angiotensin-aldosteronový systém a vede k poklesu ztráty draslíku vyvolané indapamidem.

Nejčastěji hlášenými pozorovanými nežádoucími účinky jsou:

- s perindopilem: 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, hypersenzitivní reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím, a makulopapulární vyrážka.

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

V klinických studiích a/nebo postmarketingové praxi byly pozorovány následující nežádoucí účinky, řazené podle následující četnosti:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- Méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/10\,000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů 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 munitního 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	Zhoršení 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 pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	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	-
	Makulopapulární 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 erythematodes	-	Není známo
	Artralgie	Méně časté*	-
	Myalgie	Méně časté*	-
	Svalová slabost	-	Není známo
	Rabdomyolýza	-	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	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě	Astenie	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté*	-

aplikace	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 v plazmě, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku v plazmě <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 v plazmě <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku v plazmě 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

V případě předávkování dojde nejpravděpodobněji k hypotenzi, která může být provázena nauzeou, zvracením, křečemi, závratí, ospalostí, zmateností, oligurií, která může progredovat až k anurii (následkem hypovolemie). Mohou se vyskytnout poruchy solí (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku) a vody.

Léčba

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požitých látek výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy tekutin 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: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ATC kód: C09BA04.

Přípravek Prenewel Neo je kombinovaný přípravek obsahující argininovou sůl perindoprilu, inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu, a indapamid, derivát sulfonamidu s indolovým kruhem. Jeho farmakologické vlastnosti vyplývají z vlastností jeho jednotlivých složek, k nimž je třeba přidat vlastnosti vyplývající z aditivního synergického účinku obou složek přípravku, jsou-li spolu v kombinaci.

Mechanismus účinku

Související s přípravkem Prenewel Neo

Přípravek Prenewel Neo působí prostřednictvím aditivní synergie antihypertenzního účinku obou složek.

Související s perindoprilem

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

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.

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plicního 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 sulfonamidů 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.

Farmakodynamické účinky

Související s přípravkem Prenewel Neo

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje přípravek Prenewel Neo na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vstoje.

Tento antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin. Snížení krevního tlaku je dosaženo za necelý měsíc bez tachyfyaxe; ukončení léčby neprovází rebound fenomén. V klinických studiích vedlo souběžné podávání perindoprilu a indapamidu ve srovnání s jednotlivě podanými látkami k antihypertenznímu účinku synergistické povahy.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě 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) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mužů a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žen) randomizováni buď na tert-butylamin 2 mg (odpovídající 2,5 mg perindopril-argininu)/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 tert-butylamin 8 mg (odpovídající 10 mg perindopril-argininu) 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 ($-10,1 \text{ g/m}^2$), než u skupiny užívající enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) 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 u perindoprilu 10 mg/indapamidu 2,5 mg.

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

Související s perindoprilem

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 vstoje.

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.

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.

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 inhibitoru ACE 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 známými 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 inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. Inhibitory ACE 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 ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, 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

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

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Prenewel Neo u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Související s přípravkem Prenewel Neo

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 za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu. Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril-argininové soli mají být podávány perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20 %, zejména na angiotensin konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

Biotransformace

Perindopril je proléčivo. 27 % 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.

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

Byla prokázána lineární závislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se úprava dávky u renální insuficience v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin (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 14–24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání indapamidu nezpůsobuje kumulaci. Indapamid se vylučuje převážně močí (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 Neo má mírně vyšší toxicitu než jeho jednotlivé složky. Renální toxicita se u potkanů nezdá být zvýšená. Kombinace však vyvolává gastrointestinální toxicitu u psů a toxický účinek pro matku se zdá být u potkanů zvýšený (ve srovnání s perindoprilem).

Tyto nežádoucí účinky se však projevují až při dávkách mnohonásobně vyšších, než jsou používané terapeutické dávky.

Předklinické studie prováděné odděleně s perindoprilem a indapamidem neprokázaly genotoxický ani kancerogenní potenciál. Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu a fertilita nebyla narušena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hexahydrát chloridu vápenatého

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza obsahuje:

Mikrokrytalickou celulosu (E 460) a

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Předbobtnalý škrob
Hydrogenuhličitan sodný
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 a 100 tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Reg. č.: 58/507/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 2. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 4. 2023

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