

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prenewel 4 mg/1,25 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 4 mg perindoprila terc-butilamīna (*tert-Butylamini perindoprilum*), kas atbilst 3,34 mg perindoprila, un 1,25 mg indapamīda (*indapamidum*).

Palīgviela:

Katra tablete satur 67,48 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Iegarenas, baltas, nedaudz abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeutiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana pacientiem, kam neizdodas panākt pietiekamu asinsspiediena kontrolēšanu, lietojot tikai perindoprilu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Šīs zāles paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kad vien iespējams, jāveic sastāvdaļu devas titrēšana, lai noteiktu individuālu efektīvo devu.

Parastā deva ir viena tablete Prenewel 4 mg/1,25 mg vienu reizi dienā, ko vēlams lietot no rīta, tukšā dūšā.

Deva pacientiem ar pavājinātu nieru darbību (skatīt apakšpunktu 4.4)

Prenewel 4 mg/1,25 mg tabletes ir kontrindicētas pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 60 ml/min) perindoprila maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 2 mg. Tādēļ ieteicams sākt ārstēšanu ar atbilstošu mazu brīvas kombinācijas devu.

Ja kreatinīna klīrenss ir virs 60 ml/min, devas pielāgošana nav vajadzīga.

Pacienta stāvokļa novērošanā jāiekļauj bieži kālija līmeņa serumā un kreatinīna līmeņa pārbaude (piem., katru otro mēnesi).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2)

Smagu aknu darbības traucējumu gadījumā ārstēšana ir kontrindicēta.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Bērni un pusaudži

Prenewel 4 mg/1,25 mg tablešu efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Tādēļ zāles nav ieteicams lietot šajā vecumā grupā.

Vecāka gadagājuma pacienti

Ārstēšana jāsāk ar mazu brīvas kombinācijas devu vai, kad iespējams, ar vienu Prenewel 2 mg/0,625 mg tableti vienu reizi dienā, ko vēlams lietot no rīta, tukšā dūšā. Ja vajadzīgs, pēc viena mēneša perindoprila devu, ievērojot piesardzību, var palielināt līdz 4 mg dienā (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

Ar perindoprilu saistītās kontrindikācijas:

- paaugstināta jutība pret perindoprilu vai kādu citu AKE inhibitoru;
- angioneirotiskā tūska (Kvinkes tūska) anamnēzē saistībā ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju;
- iedzimta vai idiopātiska angioneirotiskā tūska;
- otrais un trešais grūtniecības trimestris (sk. 4.4. un 4.6. apakšpunktus).

Ar indapamīdu saistītās kontrindikācijas:

- paaugstināta jutība pret indapamīdu vai sulfonamīdiem;
- smagas pakāpes nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss <30 ml/min);
- aknu encefalopātija;
- smagi aknu bojājumi;
- hipokaliēmija;
- zīdīšana (skatīt apakšpunktu 4.6).

Ar perindoprolu un indapamīdu saistītās kontrindikācijas:

- paaugstināta jutība pret kādu no palīgvielām.

Nepietiekamas terapeitiskās pieredzes dēļ Prenewel tabletes nedrīkst lietot:

- pacienti, kam veic dialīzi;
- pacienti ar neārstētu dekompensētu sirds mazspēju.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši brīdinājumi

Saistībā ar Prenewel 4 mg/1,25 mg tabletēm

Salīdzinot ar atsevišķu sastāvdaļu mazākajām apstiprinātajām devām, nelielas Prenewel devas (2 mg/0,625 mg) lietošanas laikā netika novērota būtiska blakusparādību skaita mazināšanās, izņemot hipokaliēmiju (skatīt apakšpunktu 4.8).

Lietojot divus dažādus antihipertensīvus līdzekļus, ko pacients nav saņēmis agrāk, nevar izslēgt idiosinkrātisku reakciju rašanos. Lai mazinātu šādu risku, pacients rūpīgi jānovēro.

Litijs

Litija lietošanu kopā ar perindoprila un indapamīda kombināciju parasti neiesaka (skatīt apakšpunktu 4.5).

Saistībā ar perindoprilu

Neitropēnija/ agranulocitoze/ trombocitopēnija/ anēmija

Domājams, ka neitropēnijas rašanās ir saistīta ar AKE inhibitora veidu un devu, kā arī ar pacienta veselības stāvokli. Gadījumos, kad nav komplikāciju, to novēro reti, taču tā var skart pacientus ar asinsvadu bojājumiem, kuri saistīti ar kolagēnu (piem., sistēmiska sarkanā vilkēde, sklerodermija) un vienlaikus esošu nieru disfunkciju, vai pacientus, kas saņem imūnsupresīvus līdzekļus. Pārtraucot lietot AKE inhibitoru, simptomi izzūd.

Izvēles metode šādu gadījumu novērošanai ir titrētās devas stingra ievērošana. Tomēr, plānojot AKE inhibitora lietošanu pacientam, kas pieder kādai no minētajām grupām, rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvums. Ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem, kad pacientiem ar iedzimtu G6-PD deficītu radusies hemolītiskā anēmija.

Angioneirotiskā tūska (Kvinkes tūska)

Retos gadījumos ziņots par angioneirotisku sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādas, mēles, uzbalseņa un/vai balsenes tūsku pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, tostarp perindoprilu. Šādos gadījumos ārstēšana ar perindoprilu nekavējoties jāpārtrauc, un pacientam līdz simptomu pilnīgai izzušanai jāatrodas medicīnu uzraudzībā (ja vajadzīgs, jāveic atbilstīga ārstēšana). Tūska, kas skar tikai seju un lūpas, parasti izzūd bez ārstēšanas, taču šo simptomu mazināšanai var lietot antihistamīna preparātus.

Angioneirotiskā tūska, kas saistīta ar balsenes tūsku, var būt letāla, jo mēles, uzbalseņa vai balsenes pietūkuma rezultātā var nosprostoties elpceļi. Šādos gadījumos subkutānas injekcijas veidā nekavējoties jāievada 0,3 – 0,5 ml epinefrīna šķīduma (1:1000) un jāveic citi atbilstīgi pasākumi.

Ārstēšana ar AKE inhibitoriem šādiem pacientiem jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacientiem, kam anamnēzē ir Kvinkes tūska, kas nav saistīta ar AKE inhibitoru lietošanu, var būt palielināts angioneirotiskās tūskas risks, saņemot AKE inhibitorus.

Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru izraisītu angioneirotisko tūsku biežāk novēro pacientiem ar melnu ādas krāsu.

Citas etioloģijas angioneirotiskā tūska anamnēzē palielina angioneirotiskās tūskas rašanās risku, lietojot AKE inhibitorus.

Anafilaktoīdas reakcijas desensibilizācijas laikā

Ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem, kad pacientiem, kuri saņēma AKE inhibitorus un izgāja desensibilizācijas terapiju ar *Hymenoptera* (bišu, lapsēnu) indi, radušās dzīvībai bīstamas un ilgstošas anafilaktoīdas paaugstinātas jutības reakcijas. Šī iemesla dēļ AKE inhibitori alerģiskiem pacientiem, kam veic desensibilizācijas terapiju, jālieto piesardzīgi, bet indes imūnterapijas laikā no AKE inhibitoru lietošanas jāizvairās. No anafilaktoīdajām reakcijām var izvairīties, 24 stundas pirms desensibilizācijas uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru lietošanu.

Anafilaktoīdās reakcijas membrānu izmantošanas laikā

Ir ziņots par dzīvībai bīstamām un ilgstošām anafilaktoīdām reakcijām pacientiem, kas saņēma AKE inhibitorus un kam veic dialīzi ar augstas caurlaidības membrānām vai ZBL aferēzi ar dekstrāna sulfātu. Pacientiem, kam veic šādu terapeitisku iejaukšanos, jāizvairās lietot AKE inhibitorus. Tomēr, ja nepieciešama AKE inhibīcija kombinācijā ar ZBL aferēzi, anafilaktoīdās reakcijas var novērst, 24 stundas pirms terapijas uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru lietošanu.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kālija sāļi

Parasti neiesaka kombinēt perindoprilu un kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus un kālija sāļus (skatīt apakšpunktu 4.5).

Grūtniecība:

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AKE inhibitoru lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AKE inhibitoru terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AKE inhibitoru lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (sk. 4.3. un 4.6. apakšpunktus).

Saistībā ar indapamīdu

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tiazīds un tiazīdu tipa (ar tiazīdiem saistīti) diurētiskie līdzekļi var veicināt aknu encefalopātiju. Ja tā notiek, nekavējoties jāpārtrauc lietot diurētisko līdzekli.

Sultoprīds

Indapamīda kombinēšanu ar sultoprīdu parasti neiesaka (skatīt apakšpunktu 4.5).

Piesardzības pasākumi

Saistībā ar Renewel 4 mg/1,25 mg tabletēm

Pavājināta nieru darbība

Renewel ir kontrindicēts pie smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min). Ja novērošanas gaitā rodas aizdomas par nieru darbības traucējumiem pacientiem ar hipertensiju, kam iepriekš nav bijušas nieru slimības, ārstēšana jāpārtrauc. Pēc nieru funkcijas novērošanas ārstēšanu var atsākt, lietojot tikai vienu sastāvdaļu.

Šādiem pacientiem pēc 2 nedēļas ilgušas ārstēšanas jānosaka kreatinīna un kālija līmenis serumā, kas pēc tam regulāri jāpārbauda ar 2 mēnešu intervālu. Par nieru mazspēju ziņots galvenokārt gadījumos, kad ir bijusi smaga sirds mazspēja vai kad nieru mazspējas cēlonis ir bijusi paralēli noritoša nieru patoloģija (piem., nieru artēriju stenoze).

Gadījumos, kad pacientam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai darbojas tikai viena niere, šo zāļu lietošanu neiesaka.

Hipotensija, ūdens un elektrolītu līdzsvara traucējumi

Pacientiem ar iepriekš bijušu elektrolītu un/vai cirkulējoša šķidruma apjoma samazināšanu (īpaši pacientiem ar nieru artēriju stenozi) var strauji rasties hipotensija. Tādēļ šādiem pacientiem jākontrolē pazīmes un simptomi, kas liecina par šķidruma un elektrolītu zudumu (ko izraisa, piemēram, vemšana vai caureja), un jānovēro elektrolītu līmenis serumā.

Ja rodas pārmērīga hipotensija, jāievada fizioloģiskais šķidrums infūzijas veidā.

Pārejošas hipotensijas gadījumā ārstēšana nav jāpārtrauc. Pēc asinsspiediena stabilizēšanas un pietiekama šķidruma daudzuma atjaunošanas var atsākt terapiju, izmantojot mazāku devu vai lietojot tikai vienu no komponentiem.

Hipokaliēmija

Perindopriils, kas ir kombinētā līdzekļa viena no sastāvdaļām, nenovērš sākotnēju hipokaliēmiju, ko izraisa indapamīds (īpaši augsts hipokaliēmijas risks ir cukura diabēta vai nieru mazspējas gadījumā). Tādēļ, līdzīgi kā lietojot citas antihipertensīvu līdzekļu kombinācijas, kas satur diurētisku līdzekli, Renewel lietošanas laikā regulāri jāpārbauda kālija līmenis serumā.

Īpaši brīdinājumi par palīgvielām

Laktoze

Renewel 4 mg/1,25 mg tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Saistībā ar perindopriilu

Klepus

AKE inhibitoru lietošanas laikā bieži var rasties sauss, neproduktīvs klepus; pēc zāļu lietošanas beigām tas izzūd. Ja parādās šāds simptoms, cita starpā jāizvērtē arī jatrogēna etioloģija. Ja AKE inhibitoru lietošana ir obligāti nepieciešama, jāapsver iespēja turpināt to.

Pēkšņas hipotensijas un/vai akūtas nieru mazspējas risks (sirds mazspējas gadījumā, kā arī pacientiem ar elektrolītu un/vai cirkulējoša šķidruma apjoma samazināšanu)

Pacientiem ar elektrolītu un/vai cirkulējoša šķidruma apjoma samazināšanu (kura cēlonis ir, piemēram, ierobežots sāls daudzums uzturā, iepriekš veikta ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem, stipra vemšana vai caureja), nieru artēriju stenozes gadījumā, pacientiem, kam jau sākumā bijis zems asinsspiediens, sastrēguma sirds mazspējas, kā arī aknu cirozes, kas norit ar tūsku un ascītu, gadījumā novērota renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas izteikta stimulācija. Šādos gadījumos AKE inhibitoru lietošana var izraisīt strauju asinsspiediena pazemināšanos, kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos un nieru funkcionālu mazspēju, īpaši pēc pirmās devas un pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās. Nieru mazspēja var rasties pēkšņi (kas tomēr nenotiek bieži) vai attīstīties pakāpeniski. Šādos gadījumos perindopriila terapija jāsāk ar nelielu devu, kam seko devas pakāpeniska palielināšana.

Bērni un pusaudži

Klīniskā pieredze par perindopriļa (monoterapijas veidā vai kombinācijā) efektivitāti un panesību, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, ir nepietiekama.

Vecāka gadagājuma pacienti

Pirms ārstēšanas sākuma jāpārbauda nieru darbība un kālija līmenis serumā. Lai izvairītos no ārstēšanas izraisītas hipotensijas, perindopriļa deva jāpielāgo asinsspiediena izmaiņām. Ieteicams lietot mazāko sākumdevu, īpaši pacientiem ar elektrolītu un cirkulējoša šķidruma apjoma samazināšanu.

Pacienti ar aterosklerozi

Lai gan hipotensijas risks pastāv visiem pacientiem, īpaša piesardzība jāievēro išēmiskās sirds slimības un cerebrovaskulāru traucējumu gadījumā. Tādos apstākļos ārstēšana jāsāk ar mazāko iespējamo devu vai komponentu devu jāpielāgo atsevišķi.

Renovaskulāra hipertensija

Renovaskulāras hipertensijas ārstēšanas metode ir revaskularizācija. Tomēr gadījumos, kad pacienti ar renovaskulāru hipertensiju gaida plānoto koriģējošo operāciju vai tā nav iespējama, angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoru lietošana var dot pozitīvu efektu. Ja ir diagnosticēta nieru artēriju stenoze vai ir aizdomas par to, ārstēšana jāsāk stacionārā, izmantojot mazāko devu un pastāvīgi kontrolējot nieru darbību un kālija līmeni. Noteiktai daļai šādu pacientu var rasties nieru funkcionāla mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska, pārtraucot ārstēšanu.

Citi pacienti, kas pakļauti riskam

Ārstējot pacientus ar smagu (NYHA IV pakāpe) sirds mazspēju vai insulīnatkarīgu cukura diabētu (kas saistīts ar spontānu noslieci uz hiperkaliēmiju), terapija jāsāk stingrā medicīnu uzraudzībā un ar mazinātu sākumdevu. Pacientiem ar hipertensiju vai koronāru mazspēju (išēmisko sirds slimību) nav jāpārtrauc lietot bēta adrenoreceptoru blokatori, kad viņiem sāk terapiju ar AKE inhibitoriem.

Anēmija

Pacientiem pēc nieru transplantācijas vai veicot hemodialīzi var rasties anēmija. Hemoglobīna līmenis krasāk pazeminās pacientiem, kam sākotnēji šis rādītājs bijis augsts. Šī ietekme nav atkarīga no devas, taču tās pamatā ir AKE inhibitoru darbības mehānisms.

Hemoglobīna līmenis nedaudz pazeminās pirmo sešu mēnešu laikā pēc AKE inhibitoru terapijas uzsākšanas, un tas paliek stabils. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas atjaunojas normāla hemoglobīna koncentrācija. Parasti ārstēšanu var turpināt, taču ieteicams regulāri pārbaudīt hematoloģiskos rādītājus.

Ķirurģiskas operācijas

AKE inhibitori var izraisīt hipotensiju anestēzijas laikā, īpaši, ja tos lieto vienlaicīgi ar anestēzijas līdzekļiem, kam piemīt hipotensīva darbība. Kad vien tas iespējams, divas dienas pirms operācijas iesaka uz laiku pārtraukt lietot perindopriļu un citus AKE inhibitorus.

Aortas atveres stenoze/ hipertrofiska kardiomiopātija

AKE inhibitori jālieto piesardzīgi pacientiem ar aortas atveres stenozi un hipertrofisku kardiomiopātiju ar mazu sirds izviedes tilpumu (kreisā kambara izviedes trakta obstrukcija).

Aknu mazspēja

Retos gadījumos AKE inhibitori ir bijuši saistīti ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz straujai aknu nekrozei un (dažkārt) pacienta nāvei. Šī sindroma mehānisms nav noskaidrots.

Pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus un kuriem rodas dzelte vai izteikti paaugstināts aknu enzīmu līmenis, jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un jānodrošina atbilstoša medicīniska novērošana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Hiperkaliēmija

Dažiem pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, tostarp perindopriļu, ir novērota paaugstināts kālija līmenis serumā. Pie pacientiem, kam ir hiperkaliēmijas rašanās risks, pieder pacienti ar nieru mazspēju vai nekontrolētu cukura diabētu, pacienti, kas vienlaikus lieto kāliju saudzējošus diurētiskos līdzekļus, kāliju

saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošus sāls aizvietotājus, kā arī pacienti, kas lieto citas zāles, kas saistītas ar kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piem., heparīnu). Ja iepriekš minēto līdzekļu vienlaicīga lietošana uzskatāma par nepieciešamu, ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Šīs zāles parasti neiesaka lietot, ja ir paaugstināts kālija līmenis serumā.

Saistībā ar indapamīdu

Šķidruma un elektrolītu līdzsvars

Nātrija līmenis serumā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam jāpārbauda nātrija līmenis serumā. Visi diurētiskie līdzekļi var izraisīt hiponatriēmiju, kam dažkārt var būt nopietnas sekas. Sākotnēji nātrija līmeņa pazemināšanās var noritēt bez simptomiem. Tādēļ ir svarīgi regulāri veikt pārbaudes; vecāka gadagājuma pacientiem un pacientiem ar aknu cirozi tās jāveic biežāk (skatīt apakšpunktu 4.8 un 4.9).

Kālija līmenis serumā

Galvenā blakusparādība, ko izraisa tiazīdu grupas diurētikas un līdzīgi savienojumi, ir kālija zudums, kā rezultātā rodas hipokaliēmija. Pacientiem, kas pieder pie augsta riska grupām, piemēram, vecāka gadagājuma pacientiem un/vai indivīdiem, kas saņem nepilnvērtīgu uzturu, pacientiem ar aknu cirozi, kas norit ar tūsku un ascītu, pacientiem ar koronāro sirds slimību un pacientiem ar sirds mazspēju, jāveic profilaktiski pasākumi, lai novērstu hipokaliēmijas ($\leq 3,4$ mmol/l) rašanos, neatkarīgi no tā, vai viņi vienlaikus lieto vēl kādas zāles.

Šādiem pacientiem hipokaliēmija pastiprina sirds glikozīdu kardiālo toksicitāti un aritmijas risku.

Aritmijas risks pastāv arī pacientiem ar pagarinātu QT intervālu, neatkarīgi no etioloģijas (iedzimta vai iatrogēna). Hipokaliēmija un bradikardija ir faktori, kas veicina noslieci uz smagu aritmijas rašanos, īpaši *Torsades de pointes*, kas var būt letāla.

Pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās, kā arī turpmāk, pietiekami bieži jāpārbauda kālija līmenis serumā. Ja konstatē hipokaliēmiju, tā jākorrigē.

Kalcija līmenis serumā:

Tiazīdi un līdzīgi diurētiskie līdzekļi var samazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu, kā rezultātā nedaudz un pārejoši var paaugstināties kalcija līmenis plazmā. Izteikts līmeņa paaugstinājums var liecināt par nediagnosticētu hiperparatireozi. Šādiem pacientiem ārstēšana uz laiku jāatliek un jāpārbauda epitēlijķermenīšu darbība.

Glikozes līmenis asinīs

Pacientiem, kas slimo ar cukura diabētu, ir svarīgi kontrolēt glikozes līmeni asinīs, īpaši, ja viņiem ir arī hipokaliēmija.

Urīnskābe

Pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni var palielināties nosliece uz podagras lēkmēm.

Nieru darbība un diurētiskie līdzekļi

Tiazīdi un tiazīdiem līdzīgi diurētiskie līdzekļi ir pilnīgi efektīvi vienīgi tad, ja ir normāla vai nedaudz traucēta nieru darbība (pieaugušam cilvēkam kreatinīna līmenis plazmā zemāks kā aptuveni 25 mg/l, kas ir < 220 μ mol/l). Vecāka gadagājuma pacientiem kreatinīna līmeņa serumā vērtība jākorrigē atkarībā no vecuma, ķermeņa masas un dzimuma, izmantojot Kokrofta formulu:

$Cl_{cr} = (140 - \text{vecums}) \times \text{ķermeņa masa} / 0,814 \times \text{kreatinīna līmenis serumā},$

(kur vecumu izsaka gados, ķermeņa masu — kilogramos, un kreatinīna līmeni serumā — μ mol/l).

Šī formula darbojas vecāka gadagājuma vīriešu dzimuma pacientiem. Sievietēm šo vērtību aprēķina, izmantojot iepriekš minēto formulu un iegūto rezultātu reizinot ar 0,85.

Hipovolēmija (sakarā ar ūdens un nātrija zudumu), ko rada diurētiska terapijas sākumā, izraisa samazinātu glomerulāro filtrāciju. Tās rezultātā, savukārt, paaugstinās urīnvielas un kreatinīna līmenis asinīs. Šāda pārejoša nieru disfunkcija nerada nevēlamas sekas pacientiem ar normālu nieru funkciju, taču stāvoklis var pasliktināties, ja ir iepriekš bijusi pavājināta nieru darbība.

Sportisti

Sportisti jābrīdina, ka šīs zāles satur aktīvo vielu, kas var būt par iemeslu pozitīvam dopinga testa rezultātam.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar perindoprolu un indapamīdu saistītā iespējamā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Litijs

Vienlaicīgi lietojot litiju un AKE inhibitorus, ir ziņots par neatgriezenisku litija koncentrācijas serumā paaugstināšanos un toksicitāti. Vienlaicīga tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu un AKE inhibitoru lietošana var vēl vairāk paaugstināt litija koncentrāciju un palielināt litija toksicitātes risku. Perindopriļa un indapamīda kombinācijas lietošana vienlaikus ar litiju nav ieteicama, taču, ja AKE inhibitora un litija lietošana ir absolūti nepieciešama, rūpīgi jākontrolē litija līmenis un jāpielāgo litija deva (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vienlaicīga lietošana, kas prasa īpašu piesardzību

Baklofēns

Šis līdzeklis var pastiprināt antihipertensīvo darbību. Jākontrolē asinsspiediens un nieru funkcijas un, ja vajadzīgs, jāpielāgo antihipertensīvā līdzekļa deva.

Nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi (sistēmiska lietošana); lielas acetilsalicilskābes devas

Šīs zāles dažiem pacientiem var pavājināt diurētisko, natriurētisko un antihipertensīvo darbību. Vecāka gadagājuma pacientiem un dehidratētiem pacientiem var rasties akūta nieru mazspēja. Pacientiem jāatjauno šķidruma līdzsvars un jākontrolē nieru darbība.

Vienlaicīga lietošana, kas prasa zināmu piesardzību

Neiroleptiski līdzekļi, imipramīna tipa (tricikliskie) antidepresanti

Vienlaicīga lietošana ar šīm zālēm ir saistīta ar pastiprinātu antihipertensīvo darbību un ortostatiskas hipotensijas risku.

Kortikosteroīdi, tetrakozaktīds

Pavājināta antihipertensīvā darbība (kortikosteroīdi var izraisīt nātrija un šķidruma aizturi).

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt perindopriļa un indapamīda asinsspiedienu pazeminošo darbību.

Ar perindopriļu saistītā iespējamā mijiedarbība

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (spironolaktons, triamterēns (monoterapijas veidā vai kombinācijās), kāliju saturoši uztura bagātinātāji un kāliju saturoši sāls aizstājēji

AKE inhibitori samazina kālija zudumu, ko izraisījuši diurētiskie līdzekļi. Kāliju saudzējoši diurētiskie līdzekļi (piem., spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietoņi var izraisīt vērā ņemamu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (kas var būt letāla). Ja apstiprinātas hipokaliēmijas dēļ indicēta šādu līdzekļu vienlaicīga lietošana, tie jālieto piesardzīgi un bieži jāpārbauda kālija līmenis serumā un jāveic EKG.

Vienlaicīga lietošana, kas prasa īpašu piesardzību

Pretdiabēta līdzekļi (insulīns, sulfonamīdu tipa hipoglikemizējoši līdzekļi)

AKE inhibitori (kaptoprils un enalaprils) var pastiprināt insulīna un perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu (sulfanilurīnvielas atvasinājumu) darbību, uzlabojot glikozes toleranci un mazinot nepieciešamību pēc insulīna. Tomēr hipoglikēmijas epizodes novēro salīdzinoši reti.

Vienlaicīga lietošana, kas prasa zināmu piesardzību

Anestēzijas līdzekļi

AKE inhibitori var pastiprināt noteiktu anestēzijas līdzekļu hipotensīvo darbību.

Allopurinols, citotoksiski vai imūnsupresīvi līdzekļi, kortikosteroīdi (sistēmiska lietošana) vai prokaīnamīds

Šo zāļu lietošana vienlaikus ar AKE inhibitoriem palielina leikopēnijas risku.

Diurētiski līdzekļi (tiazīds vai cilpas diurētiskie līdzekļi)

Ja pacients iepriekš lietojis diurētiskus līdzekļus lielās devās, tad, uzsākot ārstēšanu ar perindoprilu, var rasties šķidruma zudums un hipotensijas risks.

Ar indapamīdu saistītā iespējamā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Sultoprīds

Palielināts sirds aritmijas vai ventrikulāras aritmijas risks, īpaši *Torsades de pointes* (šīs blakusparādības rašanos veicina hipokaliēmija) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vienlaicīga lietošana, kas prasa īpašu piesardzību

Zāles, kas izraisa Torsades de pointes

Hipokaliēmijas riska dēļ indapamīds piesardzīgi jālieto kopā ar zālēm, kas var izraisīt *Torsades de pointes*, piemēram:

- IA klases antiaritmiskiem līdzekļiem (hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds);
- III klases antiaritmiskiem līdzekļiem (amiodarons, dofetilīds, ibutilīds, bretiliums, sotalols);
- dažiem neiroleptiskiem līdzekļiem (hlorpromazīns, ciamemazīns, levomepromazīns, tioridazīns, trifluoperazīns);
- benzamīdiem (amisulprīds, sulpirīds, tiapīds);
- butirofenoniem (droperidols, haloperidols);
- citiem neiroleptiskiem līdzekļiem (pimozīds);
- citām vielām, piemēram, bepridilu, cisapīdu, difemanilu, intravenozi ievadītu eritromicīnu, halofantrīnu, mizolastīnu, moksifloksacīnu, pentamidīnu, sparfloksacīnu, intravenozi ievadītu vinkamīnu, metadonu, astemizolu, terfenadīnu.

Ieteicams veikt zema kālija līmeņa profilaksi un korekcijas, kā arī kontrolēt QT intervālu, ja tas nepieciešams.

Zāles, kas pazemina kālija līmeni (intravenozi ievadīts B amfotericīns, sistēmiski lietoti glikokortikoīdi un mineralokortikoīdi, tetrakozaktīds, stimulējoši caurejas līdzekļi)

Palielināts hipokaliēmijas risks (iedarbības summēšanās). Jākontrolē un pēc vajadzības jākorrigē kālija līmenis asinīs. Pacienti, kas lieto sirds glikozīdus, jāievēro īpaša piesardzība. Nedrīkst lietot stimulējošus caurejas līdzekļus.

Sirds glikozīdi

Hipokaliēmijas rezultātā var pastiprināties sirds glikozīdu toksicitāte. Jākontrolē kālija līmenis un jāveic EKG, un, ja vajadzīgs, jāapsver iespēja pārtraukt ārstēšanu.

Vienlaicīga lietošana, kas prasa zināmu piesardzību

Metformīns

Nieru funkcionāla mazspēja, ko rada diurētiski līdzekļi (īpaši cilpas diurētiski līdzekļi) palielina metformīna inducētas pienskābes acidozes risku. Ja kreatinīna līmenis serumā vīriešiem pārsniedz 15 mg/l (135 µmol/l), bet sievietēm — 12 mg/l (110 µmol/l), no metformīna lietošanas jāizvairās.

Jodu saturošas kontrastvielas

Diurētisku līdzekļu izraisītas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lieto jodu saturošas kontrastvielas lielās devās. Pirms jodu saturošu vielu ievadīšanas pacientam jāatjauno normāls šķidruma līdzsvars organismā.

Kalcijs (sāļi)

Hiperkalciēmijas risks, kura cēlonis ir samazināta kalcija izdalīšanās ar urīnu.

Ciklosporīns

Arī tad, ja nav vērojams sāļu/ šķidruma zudums, var paaugstināties kreatinīna koncentrācija serumā, nemainoties ciklosporīna daudzumam asinsritē.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

Pirmajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama (sk. 4.4. apakšpunktu). AKE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (sk. 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku pirmajā grūtniecības trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, jāordinē cits antihipertensīvs līdzeklis ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien AKE inhibitoru lietošanas turpināšana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AKE inhibitoriem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (sk. 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestru, paciente lietojusi AKE inhibitoru, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (sk. 4.3. un 4.4. apakšpunkts).

Ilgstoša tiazīda lietošana trešajā grūtniecības trimestrī var mazināt plazmas tilpumu mātes organismā, kā arī asins plūsmu dzemdē un placentā, kā rezultātā iespējama fetoplacentāra išēmija un augšanas aizture. Turklāt retos gadījumos pēc zāļu lietošanas neilgi pirms dzemdībām ir ziņots par hipoglikēmiju un trombocitopēniju jaundzimušajiem.

Laktācija

Dati par perindopрила izdalīšanos mātes pienā nav zināmi.

Indapamīds izdalās mātes pienā cilvēkam. Indapamīds ir ļoti līdzīgs tiazīdu grupas diurētiskām, kuri, lietojot tos zīdīšanas laikā, samazina vai pat nomāc laktāciju. Iespējama paaugstināta jutība pret sulfonamīda atvasinājumiem, hipokaliēmija un kodolu dzelte.

Tā kā informācija par Renewel tablešu lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Renewel tablešu lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ietekme, kas saistīta ar perindoprilu, indapamīdu un šo līdzekļu kombināciju. Nevieni no abiem līdzekļiem neietekmē modrību — ne atsevišķi, ne kombinācijā. Tomēr dažiem pacientiem iespējamās individuālas reakcijas, kas saistīta ar asinsspiediena pazemināšanos, īpaši ārstēšanas sākumā vai papildus lietojot citus antihipertensīvus līdzekļus. Rezultātā var tikt traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Perindopriils inhibē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu un mazina indapamīda izraisītu kālija zudumu. Klīniskajos pētījumos hipokaliēmiju (kālija līmenis serumā $<3,4$ mmol/l) novēroja attiecīgi 2% un 4% pacientu, kas lietoja perindopriila un indapamīda kombināciju 2 mg/0,625 mg un 4 mg/1,25 mg devā.

Nevēlamās blakusparādības, kas var rasties šādu kombinētu perindopriila un indapamīda preparātu lietošanas laikā, ir iedalītas vairākās grupās atkarībā no biežuma:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$);
- retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$);
- reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1000$);
- ļoti reti ($<1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Izmeklējumi

- Kālija līmeņa pazemināšanās ar īpaši smagu hipokaliēmiju dažās riska grupās (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Hiponatriēmija ar hipovolēmiju, dehidratāciju un ortostatisku hipotensiju.
- Ārstēšanas laikā var paaugstināties urīnskābes un glikozes līmenis.
- Nedaudz paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, kas ir atgriezenisks, pārtraucot ārstēšanu. Šādu paaugstinājumu biežāk novēro ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem ar nieru artēriju stenozi un arteriālu hipertensiju.
- Hiperkaliēmija (parasti pārejoša).

Reti

- Hiperkalciēmija.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti

- Trombocitopēnija, leukopēnija, agranulocitoze, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija.
- AKE inhibitoru lietošanas laikā ir ziņots par anēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4) (biežāk pacientiem, kam veic nieru transplantāciju vai hemodialīzi).

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk

- Galvassāpes, astēnija, reibonis, garastāvokļa svārstības un/vai miega traucējumi, parestēzija.

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži

- Sauss un neproduktīvs klepus, kas parasti novērojams AKE inhibitoru lietošanas laikā un spontāni izzūd pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Rodoties klepum, jāapsver arī jātrogēna etioloģija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži

- Aizcietējums, sausums mutē, slikta dūša, sāpes epigastrijā, anoreksija, sāpes vēderā, garšas sajūtas pārmaiņas.

Ļoti reti

Pankreatīts.

- Pacienti ar aknu bojājumiem var rasties aknu encefalopātija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk

- Pacienti ar noslieci uz alerģisku reakciju rašanos un astmu iespējams paaugstinātas jutības reakcijas.
- Makulopapulozi izsitumi, purpura, iespējams iepriekš bijušas akūtas diseminētas sarkanās vilkēdes saasinājums.
- Izsitumi uz ādas.

Loti reti

- Angioneirotiskā tūska (Kvinkes tūska) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk

- Muskuļu krampji.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk

- Hipotensija (posturāla vai nesaistīta ar ķermeņa stāvokli) (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Raksturīgākā pārdozēšanas izpausme ir hipotensija. Papildus iespējama arī slikta dūša, vemšana, muskuļu krampji, reibonis, miegainība, apmulsums un oligūrija, kas var progresēt līdz anūrijai (hipovolēmijas dēļ). Iespējami elektrolītu un šķidruma līdzsvara traucējumi (hiponatriēmija un hipokaliēmija).

Ārstēšana: Kuņģa skalošana un/vai aktivētās ogles lietošana, paralēli atgūt šķidruma un elektrolītu līdzsvaru. Ja rodas izteikta hipotensija, pacients jānovieto guļus, galvai atrodoties zemāk, un viņam intravenozas infūzijas veidā jāievada izotonisks sāls šķīdums vai jāatjauno šķidruma līdzsvars ar citiem tilpuma palielināšanas līdzekļiem. Perindoprilātu var izvadīt ar dialīzi (skatīt apakšpunktu 5.2).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: perindopriļs un diurētiski līdzekļi.

ATK kods: C09BA04.

Prenewel ir kombinēts līdzeklis, kas satur angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru perindopriļa tert-butilamīnu un hlorsulfamila grupas diurētisku līdzekli indapamīdu. Preparāta farmakoloģiskās īpašības ir atvasinātas no katras sastāvdaļas īpašībām, kuras papildina abu aktīvo vielu kombinācijas sinerģiskā darbība.

Farmakoloģiskās darbības mehānisms

Saistībā ar Prenewel

Prenewel raksturīga abu sastāvdaļu antihipertensīvās darbības summēšanās.

Saistībā ar perindopriļu

Perindopriļs ir angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitors (AKE inhibitors); šis enzīms angiotensīnu I pārvērš angiotensīnā II, kas ir asinsvadu sašaurinoša viela.

AKE inhibīcija mazina angiotensīna II līmeni plazmā un tādējādi palielina renīna aktivitāti plazmā (nomācot renīna atbrīvošanās negatīvo ietekmi) un mazina aldosterona sekrēciju. Tā rezultātā, veicot hronisku ārstēšanu, samazinās kopējā perifērā pretestība ar spēcīgāko ietekmi uz asinsvadiem muskuļos un nierēs, neizraisot sāļu un ūdens aizturi vai reflektoru tahikardiju.

Tā kā AKE inaktivē bradikinīnu, AKE inhibīcija izraisa arī cirkulējošās un vietējās kalikreīna-kinīna sistēmas aktivitātes samazināšanos (un tādējādi aktivizē prostaglandīna sistēmu). Iespējams, ka šis mehānisms veicina AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo darbību un daļēji izraisa blakusparādības (piemēram, klepu).

Perindoprila antihipertensīvā darbībā izpaužas arī pacientiem, kam renīna koncentrācija ir normas robežās.

Perindoprils darbojas ar tā aktīvā metabolītam, proti, perindoprilāta, starpniecību. Pārējie metabolīti ir neaktīvi.

Perindoprils samazina sirds slodzi:

- paplašinot vēnas — iespējams, šīs ietekmes cēlonis ir prostaglandīnu metabolisma izmainīšana, kas mazina pirmslodzi;
- samazinot kopējo perifērisko pretestību, kas mazina pēcslodzi.

Pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar sirds mazspēju, pierādīts:

- kreisā un labā kambara piepildīšanās spiediena pazeminājums;
- kopējās perifērisko asinsvadu pretestības samazinājums;
- sirds izviedes tilpuma pieaugums un sirds indeksa uzlabojums;
- asinsrites pastiprināšanās muskuļos.

Par uzlabojumiem liecina arī slodzes testu rezultāti.

Saistībā ar indapamīdu

Indapamīds ir sulfonamīda atvasinājums ar indola gredzenu, kas farmakoloģiski līdzinās tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem. Indapamīds inhibē nātrija reabsorbciju kortikālās dilūcijas segmentā. Tas pastiprina nātrija un hlora un — mazākā mērā — kālija un magnija izdalīšanos ar urīnu, tādējādi palielinot urīna daudzumu un pazeminot asinsspiedienu.

Antihipertensīvā darbība

Saistībā ar Prenewel

Pacientiem ar hipertensiju šis līdzeklis nodrošina no devas atkarīgu antihipertensīvu darbību, pazeminot diastolisko un sistolisko asinsspiedienu gan guļus, gan stāvus pozīcijā un neatkarīgi no pacienta vecuma. Preparāta antihipertensīvās darbības ilgums ir 24 stundas. Asinsspiedienu iespējams stabilizēt mazāk kā viena mēneša laikā un bez tahifilakses. Pārtraucot ārstēšanu, nenovēro “atsitiena” efektu. Klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot perindoprilu un indapamīdu, papildus katra līdzekļa iedarbībai novēroja arī sinerģisku iedarbību.

Nelielu Prenewel devu ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav pētīta.

Daudzcentru, nejaušinātajā, dubultmaskētajā un aktīvi kontrolētajā PICXEL pētījumā ar ehokardiogrāfijas palīdzību tika novērtēta perindoprila/indapamīda kombinācijas ietekme uz kreisā kambara hipertrofiju, salīdzinot ar enalaprilu monoterapiju.

PICXEL pētījumā pacientiem ar hipertensiju, kam bija kreisā kambara hipertrofija (ko noteica pēc kreisā kambara masas indeksa (KKMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ vīriešiem un $> 100 \text{ g/m}^2$ sievietēm), pēc nejaušības principa tika sadalīti, lai viena gada garumā reizi dienā lietotu vai nu 2 mg perindoprila/ 0,625 mg indapamīda, vai 10 mg enalaprilu. Atkarībā no asinsspiediena stabilizēšanas, deva tika pielāgota līdz 8 mg perindoprila un 2,5 mg indapamīda vai 40 mg enalaprilu vienu reizi dienā. Ārstēšana ar 2 mg perindoprila/ 0,625 mg indapamīda tika turpināta tikai 34% pacientu (salīdzinājumam — 20% pacientu tika turpināta ārstēšana ar 10 mg enalaprilu).

Ārstēšanas beigās visā nejaušināšanai pakļauto pacientu populācijā perindoprila/ indapamīda grupā bija vērojams daudz būtiskāks KKMI samazinājums ($-10,1 \text{ g/m}^2$), salīdzinot ar enalaprilu grupu ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Grupu starpā KKMI atšķirības bija $-8,3$ (95% TI ($-11,5$; $-5,0$), $p < 0,0001$).

Labāka ietekme uz KKMI rādītāju tika panākta ar lielāku perindoprila/indapamīda devu, nekā preparātā Prelectal un BiPrelectal.

Attiecībā uz asinsspiedienu, aplēstā vidējā atšķirība starp grupām nejaušināšanai pakļautajā populācijā sistoliskajam asinsspiedienam bija $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% TI ($-7,9$; $-3,7$), $p < 0,0001$), bet diastoliskajam

asinsspiedienam — $-2,3$ mmHg (95% TI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$); minētā atšķirība bija par labu perindoprila/ indapamīda grupai.

Saistībā ar perindoprilu

Perindoprils iedarbojas uz dažādas pakāpes hipertensiju (vieglu, mērenu un smagu); sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos novēro gan guļus, gan stāvus pozīcijā. Maksimālā antihipertensīvā darbība vērojama 4 – 6 stundas pēc vienas zāļu devas lietošanas, un darbības ilgums ir 24 stundas. Vidējais AKE inhibīcijas stiprums ir aptuveni 80% no maksimālās iedarbības. Pacienti, kas reaģē uz ārstēšanu, asinsspiediena stabilizācija tiek panākta viena mēneša laikā un turpinās bez tahiflaksijas rašanās.

Pārtraucot ārstēšanu, nerodas “atsitiena” efekts.

Perindoprilam piemīt asinsvadus paplašinoša darbība; tas atjauno lielo artēriju elasticitāti, novērš pretestības artēriju histomorfoloģiskās izmaiņas un mazina kreisā kambara hipertrofiju. Kad tas nepieciešams, papildinošā terapija ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem sinerģiski pastiprina terapeitisko darbību.

Lietojot AKE inhibitora un tiazīdu grupas diurētiskā līdzekļa kombināciju, tiek samazināta diurētiskā līdzekļa izraisītā hipokaliēmija.

Saistībā ar indapamīdu

Lietojot indapamīdu monoterapijas veidā, tam piemīt antihipertensīva darbība, kuras ilgums ir 24 stundas. Šāda īpašība raksturīga arī devām ar minimālu diurētisku iedarbību.

Indapamīda antihipertensīvā darbība ir saistīta ar artēriju elastības uzlabošanos un perifēro arteriolu pretestības palielināšanos. Indapamīds mazina kreisā kambara hipertrofiju.

Devas kāpināšanas laikā tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvā darbība sasniedz līdzsvara fāzi. Sasniedzot šo robežvērtību, terapeitiskā iedarbība vairs nepastiprinās, savukārt, nevēlamo blakusparādību biežums turpina pieaugt. Tādēļ, ja ārstēšana nav efektīva, šo zāļu deva nav jāpalielina.

Pacienti ar īslaicīgu vai ilgstošu mēreni smagu hipertensiju indapamīds:

- neietekmē lipīdu metabolismu: triglicerīdu, ZBL holesterīna un ABL holesterīna līmeni serumā,
- neietekmē ogļhidrātu metabolismu, arī pacientiem ar hipertensiju, kuri slimo ar cukura diabētu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Saistībā ar Prenewel

Lietojot perindoprila un indapamīda kombināciju, nemainās šo vielu farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar lietošanu atsevišķi.

Saistībā ar perindoprilu

Pēc perorālas lietošanas perindoprils strauji uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā. Perindoprila eliminācijas pusperiods plazmā ir 1 stunda.

Perindoprils ir prekursors. Aktīvā metabolīta perindoprilāta veidā asinsritē nonāk divdesmit septiņi procenti no lietotās perindoprila devas. Bez aktīvā metabolīta perindoprilāta perindoprilam ir vēl pieci metabolīti, kas visi ir neaktīvi. Perindoprilāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 – 4 stundu laikā.

Tā kā ēdiena uzņemšana samazina perindoprilāta veidošanos un līdz ar to arī bioloģisko pieejamību, perindoprila terc-butilamīns jālieto iekšķīgi tikai vienas devas veidā — no rīta, tukšā dūšā.

Ir pierādīts, ka pastāv lineāra saistība starp perindoprila devu un tā koncentrāciju plazmā.

Nesaistīta perindoprilāta izkliedes tilpums ir aptuveni 0,2 l/kg. Perindoprilāts ar plazmas olbaltumvielām saistās 20% apmērā, galvenokārt ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu, taču šis rādītājs ir atkarīgs no koncentrācijas.

Perindoprilāts tiek izvadīts no organisma ar urīnu, un tā nesaistītās frakcijas terminālais pusperiods ir aptuveni 17 stundas; līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 4 dienās.

Vecāka gadagājuma pacientiem perindoprilāta eliminācija ir palēnināta, tāpat kā pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju. Nieru mazspējas gadījumā vēlams pielāgot devu atkarībā no traucējumu smaguma pakāpes (kreatinīna klīrensa).

Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min.

Pacientiem ar aknu cirozi perindoprilāta kinētika ir izmainīta: pirmvielas aknu klīrenss ir samazināts uz pusi. Tomēr perindoprilāta daudzums nemazinās, un devas pielāgošana nav vajadzīga (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.4).

Saistībā ar indapamīdu

Indapamīds strauji un pilnībā uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Maksimālo koncentrāciju cilvēka plazmā tas sasniedz aptuveni 1 stundu pēc perorālas lietošanas. Ar plazmas olbaltumvielām tas saistās 79% apmērā. Eliminācijas pusperiods ir starp 14 – 24 stundu (vidēji 18 stundas). Lietojot atkārtoti, zāles organismā neuzkrājas. Indapamīds no organisma tiek izvadīts galvenokārt ar urīnu (70% no devas) un izkārnījumiem (22%) neaktīvu metabolītu veidā.

Pacientiem ar nieru mazspēju indapamīda farmakokinētika nemainās.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Perindoprilā un indapamīda kombinācijas toksicitāte ir nedaudz augstāka nekā atsevišķu sastāvdaļu toksicitāte. Žurkām pastiprināta iedarbība uz nierēm netika novērota. Tomēr ir novērota šādas kombinācijas gastrointestinālā toksicitāte suņiem un paaugstināta toksicitāte žurku mātītēm (salīdzinot ar perindoprilu).

Neraugoties uz to, šīs blakusparādības novēro, lietojot devas, kas atbilst ļoti izteiktai drošības robežai, salīdzinot ar lietotajām terapeitiskajām devām.

Preklīniskajos pētījumos, kas veikti atsevišķi ar perindoprilu un indapamīdu, netika konstatēts genotoksisks, kancerogēns vai teratogēns potenciāls.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrija hidroģēnkarbonāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (PVH/PE/PVDH/Al) ar 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 vai 100 tabletēm, ievietoti kartona kārbīņā.
Blisteri (OPA/Al/PVH/Al) ar 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 vai 100 tabletēm, ievietoti kartona kārbīņā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA Polska Sp. z o.o., Równoległa 5, 02-235 Varšava, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Reģ. Nr.: 07-0370

9. PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011. gada novembrī