

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Prenewel® 2 mg/0,625 mg tableta

Prenewel® 4 mg/1,25 mg tableta

Prenewel® 8 mg/2,5 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta

1 tabletë përmban 2 mg perindopril tert-butilamin ekuivalente me 1,67 mg perindopril dhe 0,625 mg indapamid.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

1 tabletë përmban 4 mg perindopril tert-butilamin ekuivalente me 3,34 mg perindopril dhe 1,25 mg indapamid.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

1 tabletë përmban 8 mg perindopril tert-butilamin ekuivalente me 6,68 mg perindopril dhe 2,5 mg indapamid.

Substanca ndihmëse me efekt të njohur

	2 mg/0,625 mg tableta	4 mg/1,25 mg tableta	8 mg/2,5 mg tableta
laktoza	29,650 mg	59,301 mg	118,602 mg

Për listën e plotë të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Tableta.

Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta

Të bardha deri në pothuajse të bardha, të rrumbullakëta pak bikonvekse, tableta me skaje të pjerrëta, të gravuara me një vijë të shkurtër në njërin anë.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

Të bardha deri në pothuajse të bardha, të rrumbullakëta pak bikonvekse, tableta të shënuara nga njëra anë me skaje të pjerrëta. Vija ndarëse është vetëm për të lehtësuar ndarjen për gjëllitje më të lehtë e jo për ta ndarë në dy doza të barabarta.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Të bardha deri në pothuajse të bardha, të rrumbullakëta pak bikonvekse, tableta të shënuara nga njëra anë. Vija ndarëse është vetëm për të lehtësuar ndarjen për gjëllitje më të lehtë e jo për ta ndarë në dy doza të barabarta.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Hipertensioni esencjal.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

Terapia e hipertensionit esencjal. Tabletat Prenewel 4 mg/1,25 mg janë të indikuara tek pacientët te të cilët tensioni i gjakut nuk është kontrollur në mënyrë adekuate vetëm me perindopril.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Tabletat Prenewel 8 mg/2,5 mg janë të indikuara si terapi ndihmëse për trajtimin e hipertensionit esencjal, tek pacientët të cilët kontrollohen me perindopril dhe indapamid të cilët përdoren njëkohësisht në të njëjtin nivel.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta

Doza e zakonshme është Prenewel 2 mg/0,625 mg një tabletë në ditë si dozë e vetme, në mëngjes para ushqimit. Nëse tensioni i gjakut nuk normalizohet as pas terapisë njëmuje, doza mund të dyfishohet.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

Një tabletë Prenewel 4 mg/1,25 mg në ditë si dozë e vetme, është e dëshirueshme të mirret në mëngjes, para ushqimit. Kur është e mundshme, rekomandohet titrimi individual i dozës me komponenta.

Tabletat Prenewel 4 mg/1,25 mg duhet të mirren kur tensioni i gjakut nuk është i kontrolluar në mënyrë adekuate. Tabletat Prenewel 2 mg/0,625 mg (ku janë të disponueshme).

Kur është klinikisht e përshtatshme, mund të shqyrtohet ndryshimi direkt nga monoterapia në tablet Prenewel 4 mg/1,25 mg.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Doza e zakonshme është një tabletë Prenewel 8 mg/2,5 mg në ditë si dozë e vetme, është e dëshirueshme të mirret në mëngjes, para ushqimit.

Të moshuarit (shih seksionin 4.4)

Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta

Terapia duhet të fillohet me dozën normale prej një tablete Prenewel 2 mg/0,625 mg në ditë.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

Terapia duhet të fillohet pas shyrtimit të përgjigjes të tensionit të gjakut dhe funksionit të veshkave.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Tek personat e moshuar, kreatinina në plazmë duhet të përshtatet në raport e moshën, peshën dhe gjininë. Personat e moshuar mund të trajtohen nëse funksioni i veshkave është normal dhe pas shqyrtimit të përgjigjes në tensionin e gjakut.

Dëmtimi i veshkave (shih seksionin 4.4)

Bari është i kundërlinduar tek pacientët me dëmtimin e rëndë të veshkave (klirens kreatinina nën 30 ml/min).

Tek pacientët me dëmtimin mesatar të veshkave (klirensi i kreatinës 30-60 ml/min), doza maksimale duhet të jetë një tabletë Prenewel 2 mg/0,625 mg në ditë.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

Tek pacientët me dëmtim mesatar të veshkave (klirensi i kreatinës 30-60 ml/min), rekomandohet iniciimi i dozës me dozën adekuate të kombinimit të lirë.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Tek pacientët me dëmtim të rëndë dhe mesatar të veshkave (klirens kreatinina 60 ml/min), trajtimi është i kundërlinduar.

Tek pacientët me klirens të kreatinës më të madhe se 60 ml/min, nuk nevojitet përshtatja e dozës.

Nevojitet përcjellja më e shpeshtë e vlerave të kaliumit dhe kreatinës në serum.

Dëmtimi i mëlçisë (shih seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.2)

Tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë, terapia është e kundërlinduar.

Tek pacientët me insuficiencë mesatare të mëlçisë nuk nevojitet përshtatja e dozës.

Popullata pediatrike

Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta

Tabletat Prenewel 2 mg/0,625 mg nuk guxojnë të përdoren tek fëmijët dhe adoleshentët sepse efikasiteti dhe toleranca e perindopril/indapamid tek fëmijët dhe adoleshentët, vetëm ose në kombinim nuk janë vërtetuar.

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

Prenewel 4 mg/1,25 mg nuk duhet të përdoret tek fëmijët dhe adoleshentët sepse efikasiteti dhe toleranca e perindopril/indapamid tek fëmijët dhe adoleshentët, vetëm ose në kombinim, nuk janë vërtetuar.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Prenewel 8 mg/2,5 mg nuk duhet të përdoret tek fëmijët dhe adoleshentët sepse efikasiteti dhe toleranca e perindopril/indapamid tek fëmijët dhe adoleshentët, vetëm ose në kombinim, nuk janë vërtetuar.

Mënyra e përdorimit

Në mënyrë orale.

4.3 Kundërlindikacionet

Në lidhje me perindoprilin:

- Ndjeshmëria ndaj perindoprilit ose frenuesit tjerë ACE;
- Anamneza e angioedemit (edemi Qiunke) në lidhje me përdorimin paraprak të frenuesve ACE në terapi (shih pjesën 4.4);
- Edemi trashëgues ose edemi idiopatik angioneurotik;
- Tremujori i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih seksionin 4.4 dhe 4.6);
- Përdorimi shoqëruar i tabletave Prenewel me medikamentet të cilat përmbajnë aliskiren është i kundërlinduar tek pacientët me diabet melitus ose me dëmtim të veshkave (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (shih seksionin 4.5 dhe 5.1);
- Përdorimi i njëkohshëm me terapinë me sacubitril/valsartan. Prenewel nuk duhet të fillohet më herët se 36 orë pas dozës së fundit të sacubitril/valsartan (shih edhe pjesët 4.4 dhe 4.5);
- Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqe të ngarkuara negativisht (shih pjesën 4.5);
- Stenoza e theksuar bilaterale e arteries renale ose stenoza e arteries në një veshkë të vetme funksionale (shih pjesën 4.4).

Në lidhje me indapamidin:

- Ndjeshmëria në indapamid dhe sulfonamid;
- Dëmtimi i rëndë i veshkave (klirensi i kreatinës nën 30 ml/min);
- Encefalopatia hepatike;
- Dëmtimi i rëndë i funksionit të mëlçisë;
- Hipokalemia.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në lidhje me tabletat Prenewel:

- Ndjeshmëria në ndonjërin nga substancat ndihmëse të cilat janë të listuara në seksionin 6.1. **Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta**
- Dëmtimi i rëndë dhe mesatar i veshkave (klirens i kreatininës nën 60 ml/min).

Për shkak të përvojës së pamjaftueshme terapeutike, tabletat Prenewel nuk duhet të përdoren tek:

- pacientët në dializë,
- pacientët me insuficiencë të zemrës së dekompenzuar dhe të pashëruar.

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Paralajmërimet të posaçme

E përbashkët për perindopril dhe indapamid:

Vetëm tabletat Prenewel 2 mg/0.625 mg

Për kombinimin e dozës së ulët Prenewel 2 mg/0,625 mg nuk është treguar zvogëlimi i konsiderueshëm i reaksioneve të padëshiruara në raport me dozat më të ulëta të lejuara të monokomponentave individuale, përveç tek hipokalemia (shih seksionin 4.8). Frekuenca e shtuar e reaksioneve idiosinkratike nuk mund të përjashtohet nëse pacienti njëkohësisht iu ekspozohet efektit të ri të mjetit antihipertensiv. Për të zvogëluar këtë rrezik, pacienti duhet të përcillet me kujdes.

Litiumi:

Kombinimi i litiumit dhe kombinimit perindopril dhe indapamid zakonisht nuk rekomandohet (shih seksionin 4.5).

Në lidhje me perindoprilin:

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Ekzistojnë dëshmi se përdorimi shoqërues i frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve angiotenzin II ose aliskirenit rritë rrezikun nga hipotensioni, hiperkalemia dhe funksioni i zvogëluar i veshkave (përfshirë insuficiencën akute të veshkave). Prandaj nuk rekomandohet bllokimi i dyfishtë RAAS përmes përdorimit të kombinuar të frenuesve ACE, bllokuesve të angiotenzinës II ose aliskirenit (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

Nëse konsiderohet se terapia me bllokim të dyfishtë është absolutisht e domosdoshme, kjo duhet të ndoshë vetëm nën mbikqyrjen speciale dhe mbikqyrjes më të shpeshtë të funksionit të veshkave, elektrolitëve dhe tensionit të gjakut.

Frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht tek pacientët me nefropati diabetike.

Neutropenia/agranulocitoza/trombocitopenia/anemia:

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia dhe anaemia janë paraqitë tek pacientët të cilët marrin frenues ACE. Tek pacientët me funksion normal të veshkave dhe faktorë tjerë të komplikuar, neutropenia rrallë paraqitet. Perindoprili duhet të përdoret me kujdes të madhë tek pacientët me sëmundje vaskulare kolagjene, në terapi me imunosupresiv, në terapi me alopurinol ose prokainamid, ose me kombinimin e këtyre faktorëve komplikues, posaçërisht nëse veç ekziston dëmtimi i funksionit të veshkave. Tek disa nga këta pacientë janë paraqitë infeksione të rënda të cilat në disa raste nuk janë përgjigje në terapinë antibiotike intenzive. Nëse perindoprili përdoret tek këta pacientë, rekomandohet përcjellja periodike e numrit të leukocitëve dhe pacientëve iu këshillohet të lajmërojnë çdo shenjë të infeksionit (inflamacion i fytit, ethe) (shih pjesët 4.5 dhe 4.8).

Hipertensioni renovaskular:

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ekziston një rrezik i shtuar nga hipotensioni dhe insuficiencia renale kur pacientët me stenoze bilaterale të arteries renale ose stenoze të arteries në një veshkë të vetme funksionale trajtohen me frenues ACE (shih pjesën 4.3). Trajtimi me diuretikë mund të jetë faktor kontribues. Humbja e funksionit të veshkave mund të ndodhë vetëm me ndryshime të vogla në kreatininën serike madje edhe tek pacientët me stenoze të njëanshme të arteries renale.

Ndjeshmëria/angioedema:

Edema angioneurotike e fytyrës, ekstremiteteve, gojës, gjuhës, glotisit dhe/ose laringut është vërejtur rrallë tek pacientët të cilët kanë marrë frenues angiotenzin të enzimit konvertues, përfshirë perindoprilin (shih pjesën 4.8). Kjo mund të ndodhë në cilën do kohë gjatë trajtimit. Në këtë rast, terapia me perindopril duhet menjëherë të ndërprehet dhe pacienti duhet të përcillet derisa nuk tërhiqet edemi. Kur janë përfshirë vetëm fytyra dhe goja, simptomat zakonisht tërhiqen pa terapi, edhe pse antihistaminikët mund të përdoren për zbutjen e simptomave.

Angioedema e lidhur me edemin e laringut mund të jetë fatale. Ënjtja e gjuhës, glotisit ose laringut mund të sjellë deri tek obstruksioni i rrugëve të frymëmarrjes, terapia adekuate, e cila mund të përfshijë injeksionin subkutan epinefrin 1:1000 (0,3 ml t deri 0,5 ml) dhe/ose masat për sigurimin e rrugëve të frymëmarrje së pacientit, duhet menjëherë të ndërmerren.

Përdorimi i frenuesve ACE më shpesh sjell deri tek paraqitja e angioedemit tek pjesëtarët e racës së zezë se sa tek racat tjera.

Pacientët me anamnezën e angioedemit i cili nuk është i lidhur me terapinë me frenues ACE mund të jenë në rrezik të shtuar nga angioedemi derisa marrin frenues ACE (shih seksionin 4.3).

Rrallë është paraqitë angiodemi intestinal tek pacientët të cilët janë në terapi me frenues ACE. Këta pacientë e paraqesin si dhimbje në stomak me ose pa të përziera dhe të vjella; ndonjëherë paraqitet pa ënjtje të fytyrës me nivele normale të esterazës C-1. Angioedemi diagnostikohet me CT e abdomenit, ultrazërin ose gjatë operacionit, ndërsa simptomat tërhiqen pas ndërprerjes së terapisë me frenues ACE. Angioedemi intestinal duhet të shqyrtohet me diagnostikim diferencial tek pacientët me dhimbje të stomakut të cilët në të njëjtën kohë janë në terapi me frenues ACE.

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me sacubitril/valsartan është kundërrindikuar për shkak të rritjes së rrezikut nga angioedema. Trajtimi me sacubitril/valsartan nuk duhet të fillojë më herët se 36 orë pas dozës së fundit të perindoprilin. Trajtimi me perindopril nuk duhet të fillojë më herët se 36 orë pas dozës së fundit të sacubitrilit/valsartanit (shih pjesët 4.3 dhe 4.5).

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me frenuesit NEP (p.sh. racekadotrilin), frenuesit mTOR (p.sh. sirolimusin, everolimusin, temsirolimusin) dhe gliptinat (p.sh. linagliptinën, saksagliptinën, sitagliptinën, vildagliptinën) mund të çojnë në një rrezik të shtuar nga angioedema (p.sh. ënjtja e rrugëve të frymëmarrjes ose gjuhës, me apo pa pengesa në frymëmarrje) (shih paragrafin 4.5). Duhet të tregohet kujdes kur filloni me racekadotrilin, frenues mTOR (p.sh. sirolimusin, everolimusin, temsirolimusin) dhe gliptinën (p.sh. linagliptinën, saksagliptinën, sitagliptinën, vildagliptinën) tek ndonjë pacient që tashmë merr frenues ACE.

Reaksionet anafilaktike gjatë desenzitizimit:

Janë regjistruar rastet te pacientët tek të cilët ka ardhur deri tek paraqitja e reaksioneve të papritura anafilaktike/anafilaktike të rrezikshme për jetën derisa kanë marrë frenues ACE gjatë desenzitizimit me helmin e himenopterës (bletët, grenzat). Frenuesit ACE duhet të përdoren me kujdes tek pacientët alergjik gjatë desenzitizimit dhe të shmangen tek ata të cilët janë në imunoterapi me helmin. Megjithatë, është e mundur të parandalohet ky reaksion me ndërprerjen e përkohëshme të terapisë me frenues ACE

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

së paku 24 orë më herët tek pacientët të cilët kërkojnë terapinë e njëkohëshme me frenues ACE dhe desenzibilizimin.

Reaksionet anafilaktoide gjatë ekspozimit ndaj aferazës LDL:

Tek pacientët të cilët janë në terapi me frenues ACE rrallë paraqiten reaksionet anafilaktoide të rrekzishme për jetën gjatë aferezës të lipoproteinave të dendësi së vogël (LDL) me dekstran sulfat. Këto reaksione shmangen me ndërprerjen e përkohëshme të frenuesve ACE para secilës aferezë.

Pacientët në hemodializë:

Tek pacientët në hemodializë me membranë të përshkueshmërisë së lartë (p.sh. AN 69®) të cilët njëkohësisht kanë qenë në terapi me frenues ACE, janë regjistruar reaksione anafilaktoide. Tek këta pacientë duhet të mirret parasysh përdorimi i llojit tjetër të membranave të dializës ose lloj tjetër të medikamenteve antihipertensive.

Aldosteronizmi primar:

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar në përgjithësi nuk do të reagojnë ndaj barnave antihipertensive që veprojnë nëpërmjet frenimit të sistemit renin-angiotensin. Prandaj, përdorimi i këtij produkti nuk rekomandohet.

Barnat që kursejnë kalium, suplementet e kaliumit ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium:

Zakonisht nuk rekomandohet kombinimi i perindoprilit dhe barnave që kursejnë kalium, suplementeve të kaliumit ose zëvendësuesve të kripës që përmbajnë kalium (shih pjesën 4.5).

Shtatzënia:

Frenuesit ACE nuk duhet të fillojnë të përdoren gjatë shtatzënisë. Përveç nëse terapia e kontinuar me frenues ACE konsiderohet e domosdoshme, pacientët të cilët planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në medikamente antihipertensive alternative të cilët e kanë të përcaktuar profilin e sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur të diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me frenues ACE duhet menjëherë të ndërprehet, dhe, nëse nevojitet, duhet të fillojë terapia alternative (shih seksionin 4.3 dhe 4.6).

Në lidhje me indapamidin:

Encefalopatia hepatike:

Kur funksioni i mëlçisë është i dëmtuar, diuretikët tiazidë dhe diuretikët e lidhur me tiazidin mund të shkaktojnë, veçanërisht në rast të çekuilibrit të elektroliteve, encefalopati hepatike, e cila mund të avancojë në komë hepatike. Administrimi i diuretikëve duhet të ndërpritet menjëherë nëse kjo ndodh.

Fotosenzitiviteti:

Rastet e fotosenzitivitetit janë paraqitë tek pacijntët të cilët kanë marrë tiazid dhe tiazid-të ngjajshëm me diuretik (shih seksionin 4.8). Nëse reaksioni fotosenzitiv paraqitet gjatë terapisë, rekomandohet ndërprerja e terapisë. Nëse është e domosdoshme të vazhdohet me përdorimin e diuretikëve, nevojitet të mbrohen pjesët e ekspozuara nga drita e diellit dhe rrezatimi artificial UVA.

Masat e kujdesit për përdorim

Të përbashkëta për perindopril dhe indapamid:

Dëmtimi i veshkave:

Bari është i kundërndikuar tek pacientët me insuficiencën e rëndë të veshkave (klirens kreatinina më e vogël se 30 ml/min).

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Në rastet e dëmtimit të rëndë deri mesatar të veshkave (klirens kreatinina < 60 ml/min), trajtimi është i kundërndikuar.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tek pacientët e caktuar hipertenziv, tek të cilët ekziston dëmtimi i mëhershëm i veshkave dhe tek të cilët analizat e gjakut tregojnë insuficiencën funksionale të veshkave, duhet të ndërprehet me terapinë dhe të fillohet përsëri ose me doza më të vogla ose vetëm me njërin komponent të barit. Tek këta pacientë zakonisht përcjellja medicinale nënkupton përcaktimin më të shpeshtë të përqëndrimit të kaliumit dhe kreatininës në serum dy javë pas fillimit të terapisë dhe pastaj çdo dy muaj gjatë vendosjes të përgjigjes terapike stabile. Dëmtimi i veshkave është regjistruar kryesisht tek pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës ose insuficiencë renale, përfshirë edhe stenozen e arteries së veshkave.

Bari zakonisht nuk rekomandohet në rast të stenoze bilaterale të arteries renale ose të njërsë veshkë funksionale.

Hipotensioni dhe humbja e lëngjeve dhe elektrolitëve:

Ekziston rreziku nga paraqitja e hipotensionit të papritur me humbjen paraprake ekzistuese të natriumit (posaçërisht tek personat me stenoze të arteries së veshkave). Prandaj nevojitet të zbatohet testimi sistematik me shenjat klinike të humbjes së lëngjeve dhe elektrolitëve, të cilët mund të lajmërohen si pasojë e epizodave të diarresë dhe të vjellave. Tek pacientët te të cilët ekziston ky problem duhet rregullisht të përcillet përqëndrimi i elektrolitëve në plazmë. Nëse është prezentë hipotensioni i shprehur, zbatohet infuzioni intravenoz i tretjes izotonike. Hipotensioni kalues nuk është i kundërlindur për vazhdimin e terapisë. Pas vendosjes së vëllimit të kënaqshëm të gjakut dhe tensionit të gjakut, prap mund të vazhdojë terapia duke e zvogëluar dozën e medikamentit ose me vetëm njërin substancë aktive.

Niveli i kaliumit:

Kombinimi i perindoprilil dhe indapamidit nuk e parandalon paraqitjen e hipokalemisë, posaçërisht tek pacientët të cilët vuajnë nga diabetit ose tek pacientët me dëmtimin e veshkave. Si edhe tek medikamentet tjera antihipertenzive të cilat përmbajnë diuretik, duhet rregullisht të përcillen përqëndrimet e kaliumit në serum.

Laktoza:

Pacientët me probleme të rralla trashëgimore të intolerancës ndaj galaktozës, mungesës totale të laktazës ose keqpërthithjes së glukozës-galaktozës nuk duhet ta marrin këtë bar.

Natrium:

Ky produkt mjekësor përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, që do të thotë se në thelb është "pa natrium".

Në lidhje me perindoprilin:

Kollitja:

Është regjistruar kollitja e thatë me përdorimin e frenuesve angiotenzin të enizimeve konvertuese. E karakterizon këmbëngulja e tij dhe tërhiqet kur ndërprehet terapia. Duhet të mirret parasysh etiologjia iatrogjenike në rast të këtij simptomi. Nëse terapia me frenues ACE akoma përzgjedhja më e mirë, duhet të shqyrtohet vazhdimi i terapisë.

Popullata pediatrike:

Efikasiteti dhe toleranca e perindoprilil tek fëmijët dhe adoleshentët, pa marrë parasysh nëse jepet individualisht apo në kombinim, akoma nuk është vërtetuar.

Rreziku nga hypotensioni arterik dhe/ose insuficienca e veshkave (në rastet e insuficiencës së zemrës, humbjes së lëngjeve, humbjes së elektrolitëve etj.):

Është vërejtur stimulimi i konsiderueshëm i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron, posaçërisht në rastet e humbjes së shprehur të lëngjeve dhe elektrolitëve (prandaj dieta pa natrium ose terapia e vazhduar me

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

diuretik), tek pacientët tek të cilët tensioni i gjaku në fillim është i ulët, në rastet e stenozeve të arteries renale, insuficiencës kongjестive të zemrës ose cirozës me edem dhe ascitom.

Prandaj bllokimi i këtij sistemi me frenues ACE mund të sjell, posaçërisht gjatë përdorimit të parë dhe gjatë dy javëve të para të terapisë, deri tek ulja e papritur e vlerave të tensionit të gjakut dhe/ose rritjes së përqëndrimit të kreatininës në serum, që tregon se ka ardhë deri te insuficienca funksionale e veshkave. Periodikisht, edhe pse rrallë, deri te kjo dukuri vjen papritmas dhe në intervale të ndryshme kohore. Në këto raste terapia duhet të fillohet me doza të vogla të cilat duhet të rriten gradualisht.

Të moshuarit:

Para fillimit të terapisë nevojitet të verifikohet funksioni renal dhe të përcaktohet përqëndrimi i kaliumit. Doza fillestare e barit duhet të përshtatet sipas përgjigjes së tensionit të gjakut, posaçërisht në rastet kur vjen deri te humbja e lëngjeve dhe elektrolitëve, për ta parandaluar hipotensionin e papritur.

Ateroskleroza:

Rreziku nga paraqitja e hipotensionit ekziston tek të gjithë pacientët, por posaçërisht duhet të mirren parasysh pacientët me sëmundje ishemike të zemrës ose insuficiencën cerebrale qarkulluese, tek të cilët terapia duhet të fillohet me dozë të ulët të barit.

Hipertensioni renovaskular:

Trajtimi për hipertensionin renovaskular është revaskularizimi. Megjithatë, frenuesit angiotenzin të enzimeve konvertuese mund të jenë të dobishëm tek pacientët te të cilët është prezent hipertensioni renovaskular të cilët presin operacionin korrigjues ose kur ky operacion është i pamundur.

Prenewel 2 mg/0,625 mg dhe 4 mg/1,25 mg tableta

Nëse Prenewel i përshkruhet pacientëve me stenoze të njohur ose të dyshimta të arteries së veshkave, trajtimi duhet të fillojë në spital me dozë të ulët, dhe duhet të përcillet funksioni i veshklave dhe niveli i kaliumit, pasi që disa pacientë kanë zhvilluar insuficiencën funksionale të veshkave e cila është tërheqë kur është ndërprerë trajtimi.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Trajtimi me tableta Prenewel 8 mg/2,5 mg nuk është i përshtatshëm tek pacientët me stenoze të njohur ose të dyshimta të arteries së veshkave, sepse trajtimi duhet të fillojë në kushtet e spitalit në dozën më të ulët se Prenewel 8 mg/2,5 mg.

Dështimi kardial/insuficienca e rëndë kardiak:

Tek pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës (shkalla IV), terapia duhet të fillojë nën mbikqyrjen medicinale me dozën fillestare të zvogëluar, prandaj Prenewel 8 mg/2,5 mg nuk është i përshtatshëm si dozë fillestare. Nuk duhet të ndërprehet terapia me beta-blokues tek pacientët të cilët vuajnë nga hipertensioni me insuficiencë të zemrës, por duhet ti shtohet frenuesi ACE.

Pacientët me diabet:

Tek pacientët me diabet mellitus të varur nga insulina (tendencë spontane për rritje të niveleve të kaliumit), trajtimi duhet të fillohet nën mbikqyrjen mjekësore me një dozë fillestare të reduktuar.

Niveli i glikemisë duhet të përcillet me kujdes tek pacientët me diabet të cilët më herët janë trajtuar me barna orale antidiabetike ose me insulin, respektivisht gjatë muajit të parë të trajtimit me frenues ACE (shih pjesën 4.5).

Dallimet etike:

Si edhe tek frenuesit tjerë angiotenzin të enzimeve konvertuese, perindoprili është më pak efikas tek pjesëtarët e popullatës së zezë, sigurisht për shkak të niveli të ulët të reninës tek pacientët hipertenziv të racës së zezë.

Intervenimet kirurgjike/anestezioni:

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Frenuesit angiotenzin të enzimeve konvertuese mund të sjellin deri te hipotensioni në rastet e anestezionit, posaçërisht kur si anestetik përdoret medikamenti me potencial hipotenziv. Prandaj rekomandohet ndërperja e terapisë me frenues angiotenzin të enzimeve konvertuese me efekt të vazhduar siç është perindopriili, një ditë para intervenimit kirurgjik kur kjo është e mundur.

Stenoza e valvulës aortale dhe mitrale/kardiomiopatia hipertrofike:

Frenuesit ACE duhet ti jipen me kujdes pacientëve me pengimin e rrjedhës nga barkusha e majtë.

Dëmtimi i mëlçisë:

Rrallë, përdorimi i frenuesve ACE është i shoqëruar me sindromin i cili fillon me verdhëzën holestatike dhe përparon në nekrozë hepatike fulminante dhe nganjëherë edhe vdekje. Mekanizmi i paraqitjes së këtij sindromi është i panjohur. Tek pacientët tek të cilët vjen deri te paraqitja e holestazës ose deri te rritja e enzimeve hepatike gjatë terapisë me frenues ACE, duhet të ndërpritet përdorimi i frenuesve ACE, dhe këta pacientë duhet të trajtohen në mënyrë adekuate medicinale (shih seksionin 4.8).

Hiperkalemia:

Frenuesit ACE mund të shkaktojnë hiperkalemi, sepse e pengojnë lirimin e aldosteronit. Efekti zakonisht nuk është domethënës tek pacientët me funksion normal të veshkave.

Faktorët e rrezikut të cilët sjellin deri te hiperkalemia janë shoqëruar me insuficiencën e veshkave, përkeqësimin e funksionit të veshkave, moshën (mbi 70 vjet), diabet melitus, ngjarjet interkurente, posaçërisht dehidrimin, dekompenzimin akut të zemrës, acidozën metabolike dhe përdorimin shoqëruar të diuretikëve të cilët e kursejnë kaliumin (spironolaktoni, eplerenoni, triamtereni, amiloridi), shtesat e kaliumit ose supstituentët të cilët përmbajnë kalium (p.sh. heparini, trimetoprimi ose ko-trimoksazoli gjithashtu i njohur si trimetoprim/sulfametoksazol dhe veçanërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës acidi acetilsalicilik ≥ 3 g/ditë, frenuesit COX-2 dhe NSAID joselektivë, agjentët imunosupresues siç është ciklosporina ose takrolimusi). Përdorimi i suplementëve të kaliumit, diuretikëve të cilët e kursejnë kaliumin ose kryepër të cilat përmbajnë kalium tek pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave mund të sjell deri te rritja e konsiderueshme e kaliumit në serum. Hiperkaliemia mund të shkaktojë aritmi të rënda, nganjëherë fatale. Diuretikët që kursejnë kalium dhe bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës duhet të përdoren me kujdes në tek pacientët që marrin frenues ACE, ndërsa kaliumi në serum dhe funksioni i veshkave duhet të monitorohen.

Në lidhje me indapamidin:

Ekulibri i lëngjeve dhe elektrolitëve:

Përqëndrimi i natriumit:

Vlera e natriumit duhet të verifikohet para fillimit të terapisë, dhe pastaj në intervale të rregullta. Në fillim zvogëlimi i përqëndrimit të natriumit mund të kalojë në mënyrë asimptomatike prandaj verifikimi i rregullt është shumë i rëndësishëm. Kjo matje duhet të bëhet më shpesh tek pacientët e moshuar dhe tek pacientët me cirozë (shih seksionin 4.8 dhe 4.9).

Çdo trajtim me diuretikë mund të shkaktojë hiponatriemi, ndonjëherë me pasoja shumë të rënda.

Hiponatremia me hipovolemi mund të jetë shkaktare e dehidratimit dhe hipotensionit ortostatik.

Humbja e njëkohshme e joneve të klorit mund të çojë në alkalozë metabolike kompensuese dytësore: incidenca dhe shkalla e këtij efekti janë të lehta.

Përqëndrimi i kaliumit:

Humbja e kaliumit me hipokaleminë paraqet rrezik të madhë gjatë përdorimit të diuretikëve tiazid dhe diuretikëve të ngjajshëm me tiazidin. Hipokalemia mund të shkaktojë çrregullime të muskujve. Janë raportuar raste të rabdomiolizës, kryesisht në kontekstin e hipokalemisë së rëndë.

Rreziku nga paraqitja e vlerave më të ulëta të kaliumit (nën 3,4 mmol/l) duhet të pengohet në grupet shumë të rrezikshme siç janë të moshuarit dhe/ose individët e keq ushqyer, pa marrë parasysh nëse

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

marrin ose nuk marrin më shumë medikamente njëkohësisht, tek pacientët më cirozë të mëlçisë të përcjellur me edem dhe ascitom, si dhe tek pacientët me insuficiencë të zemrës.

Në raste të tilla hipokalemia e rritë toksicitetin e glikozidit digitalis dhe rrezikun nga çrregullimi i ritmit. Pacientët tek të cilët është prezent intervali i vazhduar QT gjithashtu iu nënshtrohen rrezikut, pa marrë parasysh nëse shkaku është i lindur apo iatrogjen.

Hipokalemia i bradikardia veprojnë si faktorë të cilët e ndihmojnë paraqitjen e çrregullimeve të rënda të ritmit, posaçërisht dukurinë *Torsades de pointes*, që mund të ketë pasoja fatale.

Në të gjitha rastet është i domosdoshëm verifikimi më i shpeshtë i përqëndrimit të kaliumit. Matja e parë e përqëndrimit të kaliumit në plazmë duhet të kryhet gjatë javës së parë të terapisë. Nëse janë regjistruar vlera të ulëta të kaliumit, nevojitet të korrigjohen. Hipokalemia e konstatuar në lidhje me koncentrimin e ulët të magnezit në serum mund të jetë refraktare ndaj trajtimit nëse nuk korrigjohet magnezi në serum.

Përqëndrimi i kaliumit:

Diuretikët tiazid dhe diuretikët e ngajshëm me tiazid mund të sjellin deri te zvogëlimi i sekretimit të kaliumit me urinë dhe me këtë deri te rritja kaluese e përqëndrimit të kaliumit në plazmë. Rritja e konsiderueshme e përqëndrimit të kaliumit mund të tregojë në hiperparatireoidizëm të padiagnostikuar. Terapia atëherë duhet të ndërpritet para testimit të funksionit paratireoid.

Magnezi i plazmës:

Është treguar se tiazidet dhe diuretikët relevantë, duke përfshirë indapamidin, e rrisin sekretimin urinar të magnezit, çfarë mund të rezultojë në hipomagnezemi (shih paragrafët 4.5 dhe 4.8).

Glukoza në gjak:

Matja e vlerave të glukozës në gjak është e rëndësishme tek pacientët të cilët vuajnë nga diabeti, posaçërisht kur përqëndrimi i kaliumit është i ulët.

Acidi urik:

Prirja për sulmet e giht është e rritur tek pacientët hiperurikemik.

Funksioni i veshkave dhe diuretikët:

Diuretikët tiazid dhe diuretikët e ngajshëm me tiazid në tërësi janë efikas vetëm nëse funksioni i veshkave është normal ose pak i dëmtuar (përqëndrimi i kreatininës i reduktuar për afërsisht 25 mg/l, tj. 220 µmol/l për të rriturit).

Tek pacientët e moshuar, përqëndrimi i kreatininës duhet të llogaritet duke e marrë parasysh moshën, masën trupore dhe gjininë e pacientit, duke e përdorë formulën Cockfort:

$$clcr = (140 - \text{vjet}) \times \text{pesha trupore} / 0,814 \times \text{përqëndrimi i kreatininës në plazmë}$$

ku: mosha është shprehë në vjet,
pesha trupore në kg,
përqëndrimi i kreatininës në plazmë në micromol/l.

Kjo formulë është e dobishme tek meshkujtë e moshuar dhe duhet të përshtatet për gratë ashtu që rezultati të shumëzohet me 0,85.

Hipovolemia, e cila është pasojë e humbjes së lëngjeve dhe natriumit për shkak të përdormit të diuretikëve në fillim të terapisë, shkakton zvogëlimin e filtrimit glomerular. Kjo sjell deri te rritja e përqëndrimit të ureës dhe kreatininës. Kjo insuficiencë funksionale kaluese e veshkave nuk ka efekte anësore tek pacientët me funksion normal të veshkave, por mund ta përkeqësojë dëmtimin paraprak të veshkave.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Sportistët:

Sportistët duhet të dinë se ky medikament përmban substancën aktive e cila mund të shkaktojë reaksion pozitiv në testin e dopingut.

Efuzioni koroidal, miopia akute dhe glaukoma dytësore e mbylljes së këndit:

Barnat si sulfonamidi ose derivatet e sulfonamidit mund të shkaktojnë reaksion idiosinkratik që rezulton në efuzion koroidal me defekte të fushën e të pamurit, miopi kalimtare dhe glaukomë akute të mbylljes së këndit. Simptomat përfshijnë fillimin akut të zvogëlimit të mprehtësisë së të pamurit ose dhimbjet në sy që zakonisht shfaqen brenda disa orëve deri në disa javë pas fillimit të përdorimit të këtij bari. Glaukoma akute e patrajtuar me mbyllje të këndit mund të çojë në humbje të përhershme të shikimit. Trajtim parësor është ndërprerja e marrjes së barit sa më shpejt që të jetë e mundur. Mund të jetë e nevojshme që të merren parasysh trajtime të menjëhershme mjekësore ose kirurgjikale nëse presioni intraokular mbetet i pakontrolluar. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e glaukomës akute të mbylljes së këndit mund të përfshijnë një histori të alergjisë ndaj sulfonamidit ose penicilinës.

4.5 Interaksioni me barnat tjera dhe llojet tjera të interaksionit

E përbashkët për perindopril dhe indapamid:

Aplikimi i njëkohshëm nuk rekomandohet:

Litiumi: rritja reverzibile e nivelit të litiumit në serum dhe toksiciteti janë paraqitur gjatë aplikimit të njëkohshëm me ACE inhibitorë. Përdorimi i perindoprilit në kombinim me indapamid me litium nuk rekomandohet por nëse kombinimi konsiderohet se është i domosdoshëm, duhet të përcillet me kujdes niveli i serumit në litium (shih seksionin 4.4).

Përdorimi i njëkohshëm i cili kërkon masa të posaçme të kujdesit:

- Baklofen: Potencion efektin antihipertenziv. Duhet të përcillet tensioni i gjakut dhe funksioni i veshkave dhe nëse është e nevojshme, të përshtatet doza e antihipertenzivëve.
- Produktet mjekësore jo-steroidë anti-inflamatore (NSAID-ët) (duke përfshirë acidin acetilsalicilik ≥ 3 g/ditë): kur ACE inhibitorët aplikohen njëkohësisht me medikamente jo-steroidë anti-inflamatore (p.sh. acidi salicilicisteik në regjime të dozave anti-inflamatore, inhibitorët COX-2 dhe NSAIDet joselektive) mund të vijë deri te dobësimi i efektit antihipertenziv. Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve dhe NSAID-eve mund të shkaktojë rrezik të shtuar nga përkeqësimi i funksionit të veshkave, duke përfshirë mundësinë e insuficiencës akute të veshkave, si dhe rritjen e kaliumit në serum, posaçërisht te pacientët me funksion të dobësuar aktual të veshkave. Kombinimi duhet të aplikohet me kujdes, posaçërisht te personat e moshuar. Pacientët duhet të hidratohen me kujdes dhe duhet të merren parasysh përcjellja e funksionit të veshkave pas fillimit të terapisë së njëkohshme dhe periodikisht pas kësaj.

Përdorimet e njëkohshme të cilat kërkojnë masa të caktuara të kujdesit:

- Antidepresivët e ngjashëm me imipramin, neuroleptikët (triciklik): Forcojnë efektin antihipertenziv dhe rrezikun nga hipotensioni ortostatik (efekti aditiv).

Në lidhje me perindoprilin:

- Të dhënat e provave klinike kanë treguar se bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) nëpërmjet përdorimit të kombinuar të frenuesve ACE, bllokuesve të receptorit të angiotenzinës II ose aliskirenit shoqërohet me shpeshhtësi më të lartë të ngjarjeve anësore si hipotensioni, hiperkalemia dhe ulja e funksionit renal (duke përfshirë dështimin akut të veshkave) krahasuar me përdorimin e një agjenti të vetëm që vepron ndaj RAAS (shih pjesët 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Barnat që e nxisin hiperkaleminë:

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Disa barna ose klasa terapeutike mund ta rrisin shfaqjen e hiperkalemisë: aliskireni, kripërat e kaliumit, diuretikët që e kursejnë kaliumin, frenuesit ACE, antagonistët e receptorit angiotensin-II, NSAID-të, heparinat, agjentët imunosupresues siç janë ciklosporina, takroprimi. Kombinimi i këtyre barnave e shton rrezikun nga hiperkalemia.

Përdorimi i njëkohshëm është kundërendikuar (shih pjesën 4.3):

- Aliskireni: Tek pacientët diabetikë ose me veshka të dëmtuara rritet rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe sëmundshmëria dhe vdekshmëria kardiovaskulare.
- Trajtimet ekstrakorporale: Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqe të ngarkuara negativisht siç është dializa ose hemofiltrimi me membrana të caktuara me fluks të lartë (p.sh. membranat poliakrilonitrile) dhe afereza lipoproteinike me densitet të ulët me sulfat dekstran për shkak të rritjes së rrezikut të reaksioneve të rënda anafilaktoide (shih pjesën 4.3). Nëse kërkohet trajtimi i tillë, vëmendje duhet t'i kushtohet përdorimit të një lloji të ndryshëm të membranës së dializës ose një klase tjetër të agjentëve antihipertensivë.
- Sacubitrili/valsartani: Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me sacubitril/valsartan është kundërendikuar pasi kjo e shton rrezikun nga angioedema (shih pjesët 4.3 dhe 4.4).

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm:

- Aliskireni: Tek pacientët e tjerë nga pacientët diabetikë ose me veshka të dëmtuara rritet rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe sëmundshmëria kardiovaskulare dhe vdekshmëria (shih pjesën 4.4).
- Terapia e njëkohshme me frenues ACE dhe bllokues të receptorëve të angiotenzinës: Në literaturë është raportuar se tek pacientët me sëmundje aterosklerotike të përcaktuar, dështim të zemrës ose me diabet me dëmtim të organeve fundore, terapia e njëkohshme me një frenues ACE dhe bllokues të receptorit të angiotenzinës shoqërohet me shpeshtësi më të lartë të hipotensionit, sinkopës dhe hiperkalemisë dhe përkeqësim të funksionit renal (duke përfshirë dështimin akut të veshkave) krahasuar me përdorimin e një agjenti të vetëm të sistemit renin-angiotensin-aldosterone. Bllokada e dyfishtë (p.sh., duke e kombinuar një frenues ACE me një antagonist të receptorit të angiotenzinës II) duhet të kufizohet në rastet e përcaktuara individualisht me monitorim të kujdesshëm të funksionit renal, niveleve të kaliumit dhe shtypjes së gjakut (shih pjesën 4.4).
- Estramustina: rreziku nga rritja e efekteve anësore siç është edema angioneurotike (angioedema).
- Diuretikët që kursejnë kalium (p.sh. triamtereni, amiloridi...), kaliumi (kripërat): Hiperkalemia (potencialisht vdekjeprurëse), veçanërisht në lidhje me dëmtimin e veshkave (efektet hiperkalemike shitesë). Kombinimi i perindoprilit me barnat e lartpërmendura nuk rekomandohet (shih pjesën 4.4). Nëse megjithatë indikohet përdorimi i njëkohshëm, ato duhet të përdoren me kujdes dhe me monitorim të shpeshtë të kaliumit në serum. Për përdorimin e spironolaktonit në rastet e dështimit të zemrës, shih pjesën "Përdorimi i njëkohshëm i cili kërkon masa të posaçme të kujdesit".
- Ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): pacientët të cilët marrin njëkohësisht ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mund të jenë në rrezik të shtuar nga hiperkalemia (shih seksionin 4.4).

Përdorimi i njëkohshëm i cili kërkon masa të posaçme të kujdesit:

- Agjentët antidiabetikë (insulina, agjentët hipoglikemikë oralë): Studimet epidemiologjike kanë sugjeruar që dhënia e njëkohshme e frenuesve ACE dhe barnave antidiabetike (insulinës, agjentëve hipoglikemikë oralë) mund të shkaktojë efekt të shtuar të uljes së glukozës në gjak me rrezik nga hipoglikemia. Ky fenomen duket se ka më shumë gjasa të paraqitet gjatë javëve të para të trajtimit të kombinuar dhe tek pacientët me dëmtim të veshkave. Diuretikët që nuk kursejnë kalium: Pacientët që marrin diuretikë, dhe veçanërisht ata me vëllim dhe/ose pa kripë, mund të pësojnë ulje të tepërt të shtypjes së gjakut pas fillimit të terapisë me ndonjë frenues ACE. Mundësia e efekteve hipotensive mund të reduktohet me ndërprerjen e

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

diuretikëve, duke e rritur vëllimin ose marrjen e kripës para fillimit të terapisë me doza të ulëta dhe progresive të perindopril.

Tek rastet e hipertensionit arterial, kur terapia diuretike e mëparshme mund të ketë shkaktuar zvogëlim të kripës/vëllimit, ose duhet të ndërpritet diuretiku para se të fillohet me frenuesin ACE, në këtë rast një diuretik që nuk kursen kalium mund të rifutet më pas, ose dhënia e frenuesit ACE duhet të fillohet me një dozë të ulët që rritet në mënyrë progresive.

Tek rastet e dështimit kongjektiv të zembrës të trajtuara me diuretikë, dhënia e frenuesit ACE duhet të fillohet me një dozë shumë të ulët, me gjasë pas zvogëlimit të dozës së diuretikut që nuk kursen kalium.

Në të gjitha rastet, funksioni i veshkave (nivelet e kreatininës) duhet të monitorohet gjatë javëve të para të terapisë me frenues ACE.

- Diuretikët që kursejnë kalium (eplerenoni, spironolaktoni): Me eplerenon ose spironolakton në doza nga 12,5 mg deri në 50 mg në ditë dhe me doza të ulëta të frenuesve ACE:
Tek trajtimi i dështimit të zembrës të klasës II-IV (NYHA) me një fraksion ejeksioni < 40%, të trajtuar më parë me frenues ACE dhe diuretikë të lakut, rreziku nga hiperkalemia, potencialisht vdekjeprurëse, veçanërisht në rast të mosrespektimit të rekomandimeve në terapinë e përshkruar lidhur me këtë kombinim.
Para se ta filloni dhënien e këtij kombinimi, kontrolloni mungesën e hiperkalemisë dhe dështimit të veshkave.
Monitorimi i afërt i kalemisë dhe kreatininemisë rekomandohet në muajin e parë të trajtimit një herë në javë në fillim dhe çdo muaj më pas.
- Racekadotriili: Frenuesit ACE (p.sh. perindopriili) dihet se shkaktojnë angioedemë. Ky rrezik mund të rritet kur përdoren njëkohësisht me racekadotril (bar që përdoret kundër diarresë akute).
- Frenuesit mTOR (p.sh. sirolimusi, everolimusi, temsirolimusi): Pacientët që marrin terapi të njëkohshme me frenues mTOR mund të jenë në rrezik të shtuar nga angioedema (shih pjesën 4.4).

Aplikimi i njëkohshëm që kërkon masa të caktuara të sigurisë:

- Agjentët antihipertensivë dhe vazodilatatorët: Përdorimi i njëkohshëm i këtyre agjentëve mund t'i rrisë efektet hipotensive të perindopril. Përdorimi i njëkohshëm me nitroglicerinë dhe nitrate të tjera, ose vazodilatatorë të tjerë, mund ta ulë më tej shtypjen e gjakut.
- Allopurinoli, agjentët citostatikë ose imunosupresivë, kortikosteroidet sistemike (përdorimi sistematik) ose prokainamidi: Përdorimi i njëkohshëm i këtyre barnave me frenuesit ACE mund të çojë në rritje të rrezikut nga leukopenia (shih paragrafin 4.4).
- Anestetikët: ACE inhibitorët mund të shtojnë efektin hipotenziv të anestetikëve të caktuar (shih pjesën 4.4).
- Ari: Reagimet nitritoide (simptomat të cilat përfshijnë skuqje të fytyrës, mundim, vjellje dhe hipotension) shënohen rrallë te pacientët në terapi me ari në (nartium aurotiomalat) te të cilët njëkohësisht përdoren ACE inhibitorë, duke përfshirë perindopri.
- Gliptinet (linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina): Rritja e rrezikut nga angioedema, për shkak të aktivitetit të zvogëluar të dipeptidil peptidazës IV (DPP-IV) nga gliptina, tek pacientët që bashkëtrajtohen me ndonjë frenues ACE.
- Simpatomimetikët: Simpatomimetikët mund t'i zvogëlojnë efektet antihipertensive të frenuesve ACE.
- Ciklosporina: Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të frenuesve ACE me ciklosporinë. Rekomandohet monitorimi i kaliumit në serum.
- Heparina: Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë përdorimit të njëkohshëm të frenuesve ACE me heparinë. Rekomandohet monitorimi i kaliumit në serum.

Në lidhje me indapamidin:

Përdorimi i njëkohshëm i cili kërkon masa të posaçme të kujdesit:

- Barnat të cilat shkaktojnë *Torsades de pointes*: Për shkak të rrezikut nga paraqitja e hipokalemisë, indapamidi duhet të aplikohet me kujdes bashkë me barnat të cilat shkaktojnë

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Torsades de pointes, siç janë por pa u kufizuar me: antiaritmikët e klasës Ia (p.sh. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); klasa III (p.sh. amiodaron; dofetilid; ibutilid; bretilijum, sotalol); disa fenotiazina antipsikotike (p.sh. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); benzamidet (p.sh. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenonet (p.sh. droperidol, haloperidol), antipsikotikët tjerë (pimozid); supstancat tjera (p.sh. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicina i.v., halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin). Preventiva e nivelit të kaliumit dhe korreksioni nëse është e domosdoshme: niveli i kaliumit përcillet me monitorimin e QT intervaleve.

- Barnat të cilat ulin vlerat e kaliumit: amfotericin B (intravenor), glukokortikoidët sistematikë, mineralokortikoidet (sistemike), tetrakosaktidi, laksativet stimuluese: Rritin rrezikun nga paraqitja e hipokalemisë. Nevojitet të përcillet koncentrimi i kaliumit (efekti aditiv) dhe të korrigjohet nëse ka nevojë. Posaçërisht duhet patur kujdes për pacientët të cilët marrin glikozide digitalis. Duhet të aplikohen laksative jostimuluese.
- Përgatitjet digitalis: Hipokalemia dhe/ose hipomagnezemia kanë predispozicion për efekte toksike të digitalisit. Rekomandohet monitorimi i kaliumit dhe magnezit në plazmë, si dhe EKG-ja dhe, nëse është e nevojshme, përshtatja e trajtimit.
- Allopurinoli: Trajtimi i njëkohshëm me indapamid mund ta rrisë incidencën e reaksioneve të hipersensitivitetit ndaj allopurinolit.

Përdorimi i njëkohshëm që kërkon masa të caktuara të kujdesit:

- Diuretikët që kursejnë kalium (amiloridi, spironolaktoni, triamtereni): Ndonëse kombinimet racionale janë të dobishme tek disa pacientë, hipokalemia ose hiperkalemia mund të paraqiten prapëseprapë (posaçërisht tek pacientët me insuficiencë renale ose diabet). Kaliumi i plazmës dhe EKG-ja duhet të monitorohen dhe, nëse është e nevojshme, të rishikohet trajtimi.
- Metformin: Acidoza lactate gjatë aplikimit të metforminës, e shkaktuar me insuficiencë të mundshme funksionale renale e cila lidhet me terapinë e diuretikëve, posaçërisht me diuretikët sythe. Metformina nuk jepet në terapi nëse koncentrimi i kreatininës tejkalon vlerën prej od 15 mg/l (135 micromol/l) te meshkujt dhe 12 mg/l (110 micromol/l) te femrat.
- Mjetet konstante në bazë të jodit: Në rast të dehidratimit për shkak të aplikimit të diuretikëve, ekziston rrezik i shtuar nga insuficienca akute e veshkave, posaçërisht kur përdoren doza të larta të mjeteve kontraste në bazë të jodit. Nevojitet rehidratim para përdorimit të kontrastit të jodit.
- Kalciumi (kripërat): Ekziston rrezik nga hiperkalcemia për shkak të eliminimit të zvogëluar të kalciumit me urin.
- Ciklosporina, takrolimus: Ekziston rrezik i shtuar i koncentrimin të kreatininës pa ndryshime në koncentrim të ciklosporinës në qarkullim, edhe kur nuk ka humbje të kripërave dhe ujit.
- Kortikosteroidet, tetrakosaktidet (rruga sistemike): Reduktimi i efektit antihipertensiv (mbajtja e kripës dhe ujit për shkak të kortikosteroideve).

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe gjdhënia

Duke pasur parasysh efektet e komponentave individuale në këtë kombinim të produktit në shtatzëni dhe laktacion, Prenewel nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë. Prenewel është i kontrainskuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë.

Prenewel nuk rekomandohet gjatë laktacionit. Duhet marrë vendim nëse duhet të vazhdohet apo të ndërpritet marrja e barit Prenewel duke pasur parasysh rëndësinë e kësaj terapie për nënën.

Shtatzënia

Në lidhje me perindoprilin:

Përdorimi i ACE inhibitorëve nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i ACE inhibitorëve është i kontrainskuar në tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Treguesit epidemiologjik të rrezikut teratogjen për shkak të ekspozimit ndaj ACE inhibitorëve gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë qenë të rëndësishme, por edhe rritja e vogël e rrezikut nuk mund të përjashtohet. Nëse vazhdimi i terapisë me ACE inhibitorë nuk është i domosdoshëm, pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi hipertenzive alternative, profili i sigurisë së të cilit mundëson përdorimin në shtatzëni.

Kur të diagnostikohet shtatzënia, terapia me ACE inhibitorë duhet të ndërpritet menjëherë dhe nëse është e përshtatshme, të fillohet me terapi antihipertenzive alternative.

Përdorimi i ACE inhibitorëve gjatë trimestrit të dytë dhe të tretë sjell deri te fetotoksiciteti te njerëzit (funksioni i zvogëluar i veshkave, oligohidramnioni, osifikacioni i dobësuar i kafkës) dhe toksiciteti neonatal (dëmtimi i veshkave, hipotensioni, hiperkalemia) (shih seksionin 5.3). Nëse vie deri te ekspozimi ndaj ACE inhibitorëve nga tremujori i dytë i shtatzënisë, rekomandohet përcjellja me ultrazë e funksionit të veshkave dhe kafkës. Të porsalindurit nënat e të cilëve kanë përdorur ACE inhibitorë duhet të përcillen me kujdes për shkak të paraqitjes së hipotensionit (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Lidhur me indapamidin:

Nuk ka asnjë ose ka sasi të kufizuar të të dhënave (më pak se 300 rezultate të shtatzënisë) nga përdorimi i indapamidit tek gratë shtatzëna.

Ekspozimi afatgjatë ndaj tiazideve gjatë tremujorit të tretë të shtatzënisë mund të zvogëlojë vëllimin e plazmës së nënës, si dhe rrjedhjen uteroplacentare të gjakut, që mund të shkaktojë ishemi fetoplacentare dhe ngadalësim të rritjes.

Studimet në kafshë nuk tregojnë efekte të dëmshme të drejtpërdrejta apo të tërthorta sa i përket toksicitetit riprodhues (shih pjesën 5.3).

Si masë paraprake, preferohet të shmangët përdorimi i indapamidit gjatë shtatzënisë.

Gjdhënia

Prenewel nuk rekomandohet gjatë ushqyerjes me gji.

Në lidhje me perindopril:

Duke qenë se nuk ka informacione të disponueshme rreth përdorimit të perindoprilit gjatë të ushqyerit me gji, perindopril nuk rekomandohet, kurse është e dëshirueshme që të bëhet trajtimi alternativ me profile të sigurisë të vërtetuara mirë gjatë ushqimit me gji, posacërisht gjatë trajtimit të të porsalindurve ose të fëmijëve të lindur prematur.

Në lidhje me indapamidin:

Nuk ka informata të mjaftueshme për ekskretimin e indapamidit/metabolitëve në qumështin e njeriut. Mund të shfaqet hipersensitiviteti ndaj barnave me prejardhje nga sulfonamidet dhe hipokalemia.

Nuk mund të përjashtohet rreziku për të sapolindurit/foshnjat.

Indapamidi është i lidhur ngushtë me diuretikët tazid të cilët gjatë ushqimit me gji janë lidhur me zvogëlimin ose edhe supresionin e laktacionit të qumështit. Indapamidi nuk rekomandohet gjatë ushqyerjes me gji.

Fertiliteti

Të zakonshme për perindoprilin dhe indapamidin:

Studimet e toksicitetit riprodhues nuk kanë treguar asnjë efekt në fertilitetin tek minjtë femra dhe meshkuj (shih pjesën 5.3). Nuk parashikohen efekte në fertilitetin njerëzor.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.7 Ndikimi në aftësitë psikofizike gjatë drejtimit të automjeteve dhe punës me makina

Lidhur me perindoprilin, indapamidin dhe Prenewel:

Asnjëra nga këto dy substanca aktive, qoftë të përdoret në mënyrë të pavarur ose në kombinim, nuk ndikon në zgjuarje por dallimet individuale lidhur me tensionin e ulët të gjakut mund të paraqiten te disa pacientë, posaçërisht në fillim të terapisë ose në kombinim me medikamente të tjera antihipertenzive. Si rezultat i kësaj, mund të zvogëlohet aftësia e pacientit që të drejtojë automjetet dhe të punojë me makina.

4.8 Efektet e padëshirueshme

a. Përmbledhje e profilit të sigurisë

Përdorimi i Perindoprilin inhibon sistemin renin-angiotenzin-aldosteron dhe zvogëlon humbjen e kaliumit deri te i cili vie për shkak të përdorimit të indapamidit.

Prenewel 2 mg/0,625 mg tableta

Dy përqind e pacientëve të cilët trajtohen me barin Prenewel 2 mg/0,625 mg mund të kenë hipokalemi (koncentrim i kaliumit < 3,4 mmol/l).

Prenewel 4 mg/1,25 mg tableta

Te katër përqind e pacientëve të cilët trajtohen me barin Prenewel 4 mg/1,25 mg mund të paraqitet hipokalemi (koncentrim i kaliumit < 3,4 mmol/l).

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Te gjashtë përqind e pacientëve të cilët trajtohen me barin Prenewel 8 mg/2,5 mg mund të paraqitet hipokalemi (koncentrim i kaliumit < 3,4 mmol/l).

Reagimet anësore më të zakonshme që janë vërejtur janë:

- me perindopril: kalamendja, dhimbjet e kokës, parestezia, disgjeuzia, të pamurit e dobësuar, marramendja, tringëllimat në veshë (tiniti), hipotensioni, kollë, dispnea, dhimbjet e barkut, kapsllëku, dispepsia, diarreja, të përzierat, të vjellat, pruriti, skuqja e lëkurës, skuqje, spazma e muskujve dhe astenia.
- me indapamid: reaksionet e hipersensitivitetit, kryesisht dermatologjike, tek subjektet me predispozicion për reaksione alergjike dhe astmatike dhe skuqje makulopapulare.

b. Lista e tabeluar e reaksioneve anësore

Efektet e padëshirueshme në vazhdim mund të vihen re gjatë trajtimit sipas frekuencës në vazhdim:

Shumë e zakonshme ($\geq 1/10$); e zakonshme ($\geq 1/100$, < 1/10); e pazakonshme ($\geq 1/1,000$, < 1/100); e rrallë ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000); shumë e rrallë (< 1/10,000); e panjohur (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat e disponueshme)

MedDRA Klasa e organeve të sistemit	Efektet e padëshirueshme	Shpeshtësia	
		Perindoprili	Indapamidi
Infeksionet dhe infektimet	Riniti	Shumë e rrallë	-
Çrregullimet endokrine	Sindroma e sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH)	E rrallë	-
Çrregullime e gjakut dhe sistemit limfatik	Eozinofilia	E pazakonshme*	-
	Agranulokitoza (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Anemia aplastike	-	Shumë e rrallë
	Pancitopenia	Shumë e rrallë	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Leukopenia	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Neutropenia (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-
	Anemia hemolitike	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Trombocitopenia (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
Çrregullimet e sistemit imunitar	Hipersensitiviteti (reaksionet, kryesisht dermatologjike, tek subjektet me predispozicion ndaj reaksioneve alergjike dhe astmatike)	-	E zakonshme
Çrregullimet e metabolizmit dhe të ushqyerit	Hipoglikemia (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	E pazakonshme*	-
	Hiperkalemia, e kthyeshme pas ndërprerjes (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme*	-
	Hiponatremia (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme*	E panjohur
	Hipokloremia	-	E rrallë
	Hipomagnezemia	-	E rrallë
	Hiperkalcemia	-	Shumë e rrallë
	Hipokalemia	-	E zakonshme
Çrregullimet psikiatrike	Depresioni	E pazakonshme*	-
	Ndryshimet në disponim	E pazakonshme	-
	Çrregullimi i gjumit	E pazakonshme	-
	Konfuzioni	Shumë e rrallë	-
Çrregullimet e sistemit nervor	Marramendja	E zakonshme	-
	Dhimbjet e kokës	E zakonshme	E rrallë
	Paraestezia	E zakonshme	E rrallë
	Disgeuzia	E zakonshme	-
	Përgjumja	E pazakonshme*	-
	Sinkopa	E pazakonshme*	E panjohur
	Goditja në tru mundësisht dytësore ndaj hipotensionit të tepërt tek pacientët me rrezik të lartë (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-
	Mundësia e fillimit të encefalopatisë hepatike në rast të insuficiencës hepatike (shih pjesët 4.3 dhe 4.4)	-	E panjohur
Çrregullimet e syve	Të pamurit e dëmtuar	E zakonshme	E panjohur
	Miopia (shih pjesën 4.4)	-	E panjohur
	Të pamurit e paqartë	-	E panjohur
	Glaukoma akute e mbylljes së këndit	-	E panjohur
	Efuzioni koroidal	-	E panjohur
Çrregullimet në veshë dhe labirint	Marramendja	E zakonshme	E rrallë
	Tringëllimat në veshë	E zakonshme	-
Çrregullimet e zemrës	Palpitationet	E pazakonshme*	-
	Takikardia	E pazakonshme*	-
	Angina pectoris (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-
	Aritmia (përfshirë bradikardinë, takikardinë ventrikulare, fibrilacionin atrial)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Infarkti i miokardit mundësisht si pasojë e hipotensionit të tepërt tek pacientët me rrezik të lartë (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Torsade de pointes (potencialisht fatale) (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	-	E panjohur
Çrregullimet vaskulare	Hipotensioni (dhe efektet që lidhen me hipotensionin) (shih pjesën 4.4)	E zakonshme	Shumë e rrallë
	Vaskuliti	E pazakonshme*	-
	Fenomeni Raynaud	E panjohur	-
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	Kolla (shih pjesën 4.4)	E zakonshme	-
	Dispnea	E zakonshme	-
	Bronkospazma	E pazakonshme	-
	Pneumonia eozinofile	Shumë e rrallë	-
Çrregullimet gastrointestinale	Dhimbjet e barkut	E zakonshme	-
	Kapsllëku	E zakonshme	E rrallë
	Diarreja	E zakonshme	-
	Dispepsia	E zakonshme	-
	Të përzierat	E zakonshme	E rrallë
	Të vjellat	E zakonshme	E pazakonshme
	Goja e thatë	E pazakonshme	E rrallë
	Pankreatiti	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
Çrregullimet hepatobiliare	Hepatiti (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	E panjohur
	Funksioni jonormal i mëlçisë	-	Shumë e rrallë
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	Pruriti	E zakonshme	-
	Skuqjet në lëkurë	E zakonshme	-
	Skuqjet makulo-papulare	-	E zakonshme
	Urtikaria (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme	Shumë e rrallë
	Angioedema (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme	Shumë e rrallë
	Purpura	-	E pazakonshme
	Hiperhidroza	E pazakonshme	-
	Reagimi i fotosensitivitetit	E pazakonshme*	E panjohur
	Pemfigoidi	E pazakonshme*	-
	Përkeqësimi i psoriazës	E rrallë*	-
	Eritema multiforme	Shumë e rrallë	-
	Nekroliza epidermale toksike	-	Shumë e rrallë
	Sindroma e Stevens Johnson	-	Shumë e rrallë
Çrregullime muskuloskeletore dhe të indit lidhës	Spazma e muskujve	E zakonshme	E panjohur
	Përkeqësimi i mundshëm i lupusit eritematoz akut të diseminuar para-ekzistues	-	I panjohur
	Artralgjia	E pazakonshme*	-
	Mialgjia	E pazakonshme*	-
	Dobësitë muskulore	-	E panjohur
	Rabdomioliza	-	E panjohur
Çrregullimet renale dhe urinare	Insuficiencia renale	E pazakonshme	-
	Dështimi akut i veshkave	E rrallë	-
	Anuria/oliguria	E rrallë*	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe gjirit	Disfunksioni erektil	E pazakonshme	-
Çrregullimet e përgjithshme dhe gjendja e vendit të administrimit	Astenia	E zakonshme	-
	Dhimbjet e gjoksit	E pazakonshme*	-
	Plogështia	E pazakonshme*	-
	Edema periferike	E pazakonshme*	-
	Pireksia	E pazakonshme*	-
	Lodhja	-	E rrallë
Hetimet	Ureja e rritur në gjak	E pazakonshme*	-
	Kreatinina e rritur në gjak	E pazakonshme*	-
	Bilirubina e rritur në gjakut	E rrallë	-
	Enzima hepatike e rritur	E rrallë	E panjohur
	Hemoglobina e ulur dhe hematokriti i ulur (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-
	Glukoza e rritur në gjak	-	E panjohur
	Acidi urik i rritur në gjak	-	E panjohur
	Elektrokardiograma QT e zgjatur (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	-	E panjohur
Lëndimet, helmimet dhe komplikimet procedurale	Dremitja	E pazakonshme*	-

Përshkrimi i reaksioneve anësore të përzgjedhura:

Gjatë studimeve të fazave II dhe III, në të cilat është krahasuar indapamidi 1,5 mg dhe 2,5 mg, analiza e kaliumit në plazmë ka treguar efekt të indapamidit të varur nga doza:

- Indapamidi 1,5 mg: Kaliumi i plazmës < 3,4 mmol/l është parë në 10% të pacientëve dhe < 3,2 mmol/l në 4% të pacientëve pas trajtimit 4 deri në 6 javë. Pas 12 javësh trajtimi, rënia mesatare e kaliumit në plazmë ka qenë 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Kaliumi i plazmës < 3,4 mmol/l është parë në 25% të pacientëve dhe < 3,2 mmol/l në 10% të pacientëve pas trajtimit 4 deri në 6 javë. Pas 12 javësh trajtimi, rënia mesatare e kaliumit në plazmë ka qenë 0,41 mmol/l.

Raportimi i reagimeve të dyshimta të padëshirueshme

Raportimi i reagimeve të dyshimta të padëshirueshme pas aprovimit të barit është e rëndësishme. Mundëson përcjelljen e vazhdueshme të bilancit të dobisë/rrezikut të barit. Nga punëtorët shëndetësor kërkohet që të raportojnë rreth reagimeve të dyshimta me anë të sistemit nacional të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Simptomet

Efektet e padëshirueshme më të mundshme të cilat mund të paraqiten gjatë mbidozimit janë hipotensioni, ndonjëherë e përcjellur me mundim, vjellje, ngërçet e muskujve, marramendje, përgjumje, konfuzion mendor, oliguri e cila mund të përkeqësohet deri në anuri (për shkak të hipovolemisë) mund të pasojnë. Mund të vijë deri te çrregullimet e lëngjeve dhe elektrolitëve (koncentrime të ulëta të natriumit, koncentrime të ulëta të kaliumit).

Administrimi

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Masa e parë e cila duhet të ndërmerret është eliminimi i shpejtë i barit të marrë me anë të lavazhit gastrik dhe/ose me dhënien e thëngjillit aktiv, kurse pastaj hidratimin e sërishëm dhe vendosjen e barazpeshës së lëngjeve dhe elektrolitëve në qendër të specializuar, deri sa të kthehen në normale.

Nëse vie deri te hipotensioni i dukshëm, pacientin duhet vënë në pozitë të shtrirë, me këmbë të ngritura. Nëse është e domosdoshme, mund të jepet infuzion i.v. të tretjes izotonike ose mund të aplikohet ndonjë metodë tjetër që sjell deri te rritja e vëllimit. Perindoprolati, forma aktive e perindoprilatit, mund të largohet me dializë (shih seksionin 5.2).

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakokinetik: ACE INHIBITOR, KOMBINIME, perindopril dhe diuretikë

ATC kodi: C09BA04.

Prenewel është kombinim i perindoprilatit, tert-butilaminës, inhibitorëve të angiotenzinës së enzimës të konvertueshëm dhe indapamidit diuretikut hlorosulfamoid. Karakteristikat e tij farmakologjike janë pasojë e përbërësve aktiv të caktuar të medikamentit si dhe efektit të tyre aditiv sinergjik në kombinim.

Mekanizmi i veprimit

Lidhur me barin Prenewel

Prenewel prodhon sinergji additive të efektit antihipertenziv të dy komponentave.

Lidhur me perindoprilin

Perindopriili është inhibitor i angiotenzinës së enzimës të konvertueshëm, enzim i cili konverton angiotenzinën I dhe angiotenzinën II, i cili është vazokonstriktor. Përveç kësaj enzimi stimulon sekrecionin e aldosteronit nëpërmjet kores mbiveshkore dhe degradimit të bradikininës, substancës vazokonstriktore, duke e shëndrruar në heptapeptide inaktive.

Kjo sjell deri te:

- Zvogëlimi i sekrecionit të aldosteronit
- Rritja e aktivitetit të reninës në plazmë, pasi që aldosteroni më nuk stimulon reagime negative,
- Zvogëlimi i vlerave të rezistencës së përgjithshme periferike me efekt posacërisht të theksuar në sistemin vaskular, në muskuj dhe në veshka, pa retencë të përcjellur të kripës dhe ujit ose tahikardisë reflektive gjatë terapisë kronike.

Aktiviteti antihipertenziv i perindoprilatit gjithashtu paraqitet te pacientët me koncentrim të ulët ose normal të reninës.

Perindopriili vepron nëpërmjet metabolitit të vet aktiv, perindoprilatit. Metabolitet tjera janë joaktive.

Perindopriili zvogëlon punën e zemrës:

- Nëpërmjet efektit vasodilator në vena, sigurisht duke vepruar në metabolizmin e prostaglandinës: zvogëlimi i ngarkesës së zemrës,
- Duke zvogëluar rezistencën e përgjithshme periferike: zvogëlimi i post-ngarkesës së zemrës.

Studimet e kryera te pacientët të cilët kanë qenë të sëmurë nga insuficienca e zemrës kanë treguar:

- Zvogëlim i presionit të mbushjes së ventrikulës së majtë dhe të djathtë,
- Zvogëlimi i rezistencës së përgjithshme periferike vaskulare,
- Vëllimi i rritur i zemrës dhe përmirësimi i indeksit të zemrës,
- Rritja e rrjedhës lokale të gjakut në muskuj.

Rezultatet e e testit fizik gjithashtu tregojnë përmirësim.

Lidhur me indapamidin

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Indapamidi është derivat i sulfonamidit me unazën e indolovit, farmakologjikisht i ngjashëm me grupin tiazid të diuretikëve. Indapamidi inhibon reabsorbimin e natriumit në segmentin kortikal dilutiv. Ai rrit sekretimin urinar të natriumit dhe kloridit, dhe në masë më të vogël të kaliumit dhe magnezit, prandaj rrit sekretimin e përgjithshëm urinar dhe ka efekt antihipertenziv.

Efektet farmakodinamike

Lidhur me barin Prenewel

Te pacientët hipertenziv, pa marrë parasysh moshën, bari tregon efekt antihipertenziv varësisht nga doza në tensionin sistolik dhe diastolik të gjakut në pozitë të shtrirë dhe në këmbë. Efekti i tij antihipertenziv zgjat 24 orë. Ulja e tensionit të gjakut arrihet për më pak se një muaj, pa tahifilaksë. Me rastin e ndërprerjes së terapisë nuk ka kthim të simptomave. Gjatë studimeve klinike, dhënia e njëkohshme e perindoprilit dhe indapamidit sjell deri te efekti sinergjik antihipertenziv në krahasim me dhënien e substancës aktive veçmas.

Vetëm tabletat Prenewel 2 mg/0,625 mg

Efekti i dozës së ulët të kombinimit të Prenewel 2 mg/0,625 mg në morbiditetin kardiovaskular dhe mortalitetin nuk është studiuar.

Në studimin PICXEL, multicentrik, të randomizuar dyfish të verbër me kontroll aktiv, ehokardiografi është studiuar efekti i kombinimit të perindopril/indapamidit në LVH, në krahasim me monoterapinë me enalapril.

Në studimin PICXEL, pacientët hipertenziv me LVH (e definuar si indeksi i masës së ventrikulës së majtë (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ te meshkujt dhe $> 100 \text{ g/m}^2$ te femrat) janë randomizuar në grupin i cili ka marrë perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg dhe në grupin i cili ka marrë 10 mg enalapril njëherë në ditë, gjatë një viti të marrjes së terapisë. Kjo dozë është e përshtatur në bazë të kontrollit të tensionit të gjakut, deri në 8 mg perindopril/2,5 mg indapamid ose 40 mg enalapril njëherë në ditë. Vetëm 34% e pacientëve ka marrë perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg (në krahasim me 20% të pacientëve të cilët kanë marrë enalapril 10 mg).

Në fund të terapisë, te të gjitha popullatat e randomizuara, LVMI është zvogëluar dukshëm më shumë te pacientët të cilët kanë marrë perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) në krahasim me pacientët të cilët kanë marrë enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Dallimi në mes të grupeve në ndryshim LVMI ka qenë $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Efekti më i mirë në LVMI është arritur me doza më të mëdha të perindopril/indapamidit, nga ato të cilat gjenden në tableta.

Prenewel 8 mg/2,5 mg tableta

Efekti më i mirë në LVMI është arritur me perindopril 8 mg/indapamidom 2,5 mg.

Sa i përket tensionit të gjakut, dallimet e vlerësuara mesatare në mes të grupeve të popullata e randomizuar ka qenë $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) për tensionin sistolik të gjakut dhe $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p=0,0004$) për tensionin diastolik të gjakut, në dobi të grupit i cili ka marrë perindopril/indapamid.

Në lidhje me perindopril

Perindopriili është efikas në të gjitha shkallët e hipertensionit: e lehtë, mesatare ose e rëndë. Zvogëlimi i tensionit sistolik ose diastolik mund të shënohet edhe në pozitë të ulur ose në këmbë.

Efekti antihipertenziv pas një doze zgjat maksimalisht 4 deri 6 orë pas dhënies dhe qëndron në 24 orët e ardhshme.

Ekziston shkallë e lartë e angiotenzinës së enzimit të konvertueshëm në 24 orë, mesatarisht 80%, bllokimi i enzimeve të konvertimit të angiotenzinës gjatë 24 orëve, përafërsisht 80%

Te pacientët të cilët reagojnë në terapi, vlerat normale të tensionit të gjakut arrihen pas një muaji dhe mbahen pa tahifilaksë.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Me rastin e ndërprerjes së terapisë nuk ka paraqitje të kthimit të simptomave d.m.th. nuk vie deri te përkeqësimi i hipertensionit.

Perindopriili posedon karakteristika vazodilatore, kthen elasticitetin e degëve kryesore të arterieve, përmirëson ndrshimet histomorfometrike në arteriet rezistente dhe zbut hipertrofinë e ventrikulës së majtë.

Nëse është e domosdoshme, shtojca e diuretikëve tiazid vepron në mënyrë aditive sinergjike. Kombinimi i inhibitorëve të enzimeve të konvertazës së angiotenzinës me diuretik tiazid zvogëlon rrezikun nga hipokalemia i cili është prezent kur diuretikët përdoren në mënyrë të pavarur.

Të dhënat e provave klinike të bllokadës së dyfishtë të sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Dy studime të mëdha të randomizuara, të kontrolluara (ONTARGET (gjatë Telmisartan Alone në kombinim me Ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë shqyrtuar përdorimin e kombinimit të ACE inhibitorëve me angiotenzin II të bllokatorëve të receptorëve.

ONTARGET ka qenë studim i cili është kryer te pacientët me histori të sëmundjeve kardiovaskulare ose cerebrovaskulare ose diabetes mellitus të tipit 2 në përcjellje të dëshmuar për dëmtimin e organit përfundimtar. VA NEPHRON D ka qenë studim te pacientët me diabetes mellitus të tipit 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar ndikim të dukshëm në rezultate të veshkave dhe/ose kardiovaskulare dhe mortalitet, përderisa është vënë re rrezik i shtuar nga hiperkalemia, dëmtimi akut i veshkave dhe/ose hipotensioni në krahasim me monoterapinë. Duke pasur parasysh karakteristikat e tyre të ngjashme farmakodinamike, këto rezultate gjithashtu janë relevante për ACE-inhibitorë të tjerë dhe bllokatorë të receptorëve të angiotenzinës II.

Prandaj ACE-inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht me nefropati diabetike.

ALTITUDE (studimi i Aliskirenit te diabeti i tipit 2 duke përdorur endpointe të sëmundjeve renale kardiovaskulare) ka qenë studimi i dizajnuar që të testojë dobinë e shtojcës së aliskirenit në terpinë standarde të ACE inhibitorëve ose bllokatorëve të receptorëve të angotenzinës II ose ë dyja. Studimi është ndërprerë më parë për shkak të rritjes së rrezikut nga efektet e padëshirueshme. Vdekja kardiovaskulare dhe goditja në tru kanë qenë më të shpeshtë në numër në grupin e aliskirenit se sa në grupin placebo, kurse efektet e padëshirueshme dhe efektet serioze të padëshirueshme nga interesi (hiperkalemia, hipotensioni dhe disfunksioni renal) më shpesh janë paraqitur në grupin aliskiren se sa në grupin placebo.

Lidhur me indapamid

Indapamid, si monoterapi, ka efekt antihipertenziv që zgjat 24 orë. Ky efekt paraqitet tek dozat në të cilat efektet diuretike janë minimale. Efekti i tij antihipertenziv është proporcional me përmirësimin e compliancës arterike dhe zvogëlimin e rezistencës së përgjithshme arteriolare dhe vaskulare periferike. Indapamidi zvogëlon hipertrofinë e ventrikulës së majtë. Kur të tejkalohet doza e diuretikëve tiazid dhe diuretikëve të ngjashëm më tiazidet, efekti antihipertenziv arrihet, përderisa efektet e padëshirueshme vazhdojnë të rriten. Nëse terapia nuk ka efekt, doza nuk duhet të rritet.

Gjithashtu, gjatë dhënies afatshkurtër, mesatare dhe afatgjatë pacientëve të cilët janë të sëmurë nga hipertensioni, indapamidi:

- nuk ka ndikim nga metabolizmi i lipideve: trigliceridet, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli,
- nuk ka ndikim në metabolizmin e karbohidrateve, edhe te pacientët hipertenziv të cilët janë të sëmurë nga diabeti.

Përdorimi pediatrik

Nuk ka të dhëna në dispozicion për Prenewel tek fëmijët.

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Lidhur me barin Prenewel

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dhënia e njëkohëshme e perindoprilit dhe indapamidit nuk ndryshon karakteristikat e tyre farmakokinetike në krahasim me aplikimin e tyre individual.

Lidhur me perindoprilin

Absorbimi dhe biodisponibiliteti

Pas aplikimit oral perindopriili absorbohet shpejtë dhe koncentrimi maksimal në plazmë arrihet për një orë. Gjysma e jetës plazmës e perindoprilit është e barabartë me 1 orë.

Meqë gëlltitja e ushqimit e zvogëlon shndërrimin në perindoprilat dhe, rrjedhimisht, biodisponibilitetin, perindopril tert-butilamina duhet të administrohet nga goja në një dozë të vetme ditore në mëngjes para ushqimit.

Shpërndarja

Vëllimi i shpërndarjes është afërsisht 0,2 l/kg për perindoprilat të palidhur. Lidhja e proteinave të perindoprilatit me proteinat e plazmës është 20%, kryesisht me enzimën konvertuese të angiotenzinës, por varet nga koncentrimi.

Biotransformimi

Perindopriili është promedikament. 27% e dozës së aplikuar hyn në qarkullim në formë të metabolitit aktiv, perindoprilatit. Përveç perindoprilatit aktiv ekzistojnë edhe pesë metabolite joaktive të perindoprilatit. Koncentrimet maksimale të perindoprilatit në plazmë arrihen gjatë 3-4 orëve.

Eliminimi

Perindoprilati sekretohet me anë të urinës, kurse gjysmëkoha termale e eliminimit të fraksionit të palidhur është rreth 17 orë, që rezulton me arritjen e gjendjes së baraspeshës gjatë 4 ditëve.

Popullatat e veçanta

Të moshuarit

Eliminimi i perindoprilatit është i zvogëluar te pacientët e moshuar si dhe te pacientët me insuficiencë të zemrës ose veshkave.

Dëmtimi i veshkave

Rregullimi i dozës së dëshiruar në dëmtimin e veshkave varet nga shkalla e dëmtimit (pastrimi i kreatininës).

Në rast të dializës

Klirensi i perindoprilatit te pacientët në dializë është 70 ml/min.

Cirroza

Kinetika e perindoprilit është e ndryshuar te pacientët me cirozë, klirens hepatic të molekulës themelore është zvogëluar për gjysmë. Megjithatë, sasia e perindoprilatit të shkaktuar nuk është zvogëluar dhe prandaj nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës (shih seksionin 4.2 dhe 4.4).

Lidhur me indapamidin

Përthithja

Indapamidi absorbohet shpejtë dhe në mënyrë të kompletuar nga trakti digjektiv. Koncentrimi maksimal në plazmë të njerëzit arrihet pas 1 ore nga aplikimi oral.

Shpërndarja

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Lidhja për proteinat e plazmës është 79%.

Biotransformimi dhe eliminimi

Gjysmkoha e eliminimit është në mes të 14 dhe 24 orë (mesatarisht 18 orë). Aplikimi i përsëritur nuk sjell deri te akumulimi i medikamentit. Medikamenti sekretohet kryesisht me urin (70% e dozës) dhe me feces (22%) në formë të metaboliteve joaktive.

Popullatat e veçanta

Dëmtimi i veshkave

Farmakokinetika nuk është e ndryshuar te pacientët me insuficiencë renale.

5.3 Të dhënat paraklinike të sigurisë së medikamentit

Renewel ka toksicitet të rritur lehtë në krahasim me komponentat individuale. Duket se manifestimet renale nuk janë rritur te minjtë. Por, ky kombinim shkakton toksicitet te qentë kurse efektet toksike të nënës janë rritur te minjtë (në krahasim të marrjes vetëm të perindoprilit). Por, këto efekte të padëshirueshme janë shënuar në doza të cilat janë në kufi të aplikimit të sigurtë, në krahasim me dozat e përdorura terapeutike. Studimet paraklinike të kryera ndaras për perindopril dhe indapamid nuk kanë treguar potencial gjenotoksik, kancerogjen ose teratogjen. Studimet toksikologjike të riprodhimit kanë treguar se nuk ka pasur embriotoksicitet ose teratogjenitet, ndërsa fertiliteti nuk është dëmtuar.

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Klorur kalcium heksahidrat
Monohidrat laktoze
Krospovidon
Celulozë mikrokristaline
Natrium hidrogjen karbonat
Silicium koloidal anhidër
Stearat magnezi

6.2 Inkompatibiliteti

Nuk janë të njohura

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

6.4 Verejtje të posaçme për ruajtjen e barit

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.
Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (OPA/Alu/PVC/Alu) prej 30 tabletave në kuti të kartonit.

6.6 Masa të posaçme të sigurisë për deponimin e materialit dhe përdorimi tjetër

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çdo bar i papërdorur asgjësohet në përputhje me rregullat lokale në fuqi.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

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

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

RMA 3519/08/09/2023, RMA 3520/08/09/2023, RMA 1651/05/08/2019

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 17/07/2013, 17/07/2013, 07/08/2014

Data e ripërtrirjes së fundit: 08/09/2023, 08/09/2023, 05/08/2019

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

09/2024