

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NOLITERAX 10 mg/2,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 6,79 mg perindoprilio, atitinkančio 10 mg perindoprilio arginino ir 2,5 mg indapamido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: laktozė monohidratas.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.
Balta apvali plėvele dengta tabletė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas, kai hipertenzija jau kontroliuojama tokiomis pačiomis perindoprilio ir indapamido dozėmis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

NOLITERAX dozė yra viena tabletė, vartojama vieną kartą per parą, geriau ryte prieš valgi.

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams (žr. 4.4 skyrių)

Kreatinino kiekį plazmoje senyviems pacientams reikia koreguoti, atsižvelgiant į amžių, kūno masę ir lytį. Galima gydyti tik tuos senyvus pacientus, kurių inkstų funkcija yra normali, bei įvertinus tai, kaip reguliuojamas kraujospūdis.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 skyrių)

Esant sunkiam ir vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.), gydyti šiuo vaistiniu preparatu negalima.
Reikia dažnai tirti kreatinino ir kalio kiekį kraujyje.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrių)

Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, šio vaisto vartoti negalima.
Esant vidutiniam kepenų funkcijos sutrikimui, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

NOLITERAX saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra. NOLITERAX negalima vartoti vaikams ir paaugliams.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Perindoprilis

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kokiam kitam AKF inhibitoriui.
- Praeityje buvusi angioneurozinė edema (Kvinkės (*Quincke*) edema) gydant AKF inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).
- Įgimta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestras (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- NOLITERAX negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija yra sutrikusi (GFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m²), (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Vartojimas kartu su sakubitrilu / valsartanu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Ekstrakorporinis gydymas, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 skyrių).
- Reikšminga abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė (žr. 4.4 skyrių).

Indapamidas

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kokiam kitam sulfonamidui.
- Sunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.).
- Hepatinė encefalopatija.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Hipokalemija.
- Paprastai šio vaistinio preparato nepatartina vartoti kartu su kitais ne antiaritminiais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją (torsades de pointes) (žr. 4.5 skyrių).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

NOLITERAX

- Padidėjęs jautrumas bet kuriai 6.1 skyriuje išvardytai pagalbinei medžiagai.

Kadangi nepakanka gydymo patirties, NOLITERAX negalima skirti vartoti:

- dializuojamiems pacientams;
- negydytiems pacientams, sergantiems dekompenasuotu širdies nepakankamumu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Specialūs įspėjimai

Perindoprilis ir indapamidas

Litis

Paprastai su perindoprilio ir indapamido deriniu nerekomenduojama skirti vartoti kartu ličio (žr. 4.5 skyrių).

Perindoprilis

Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada

Yra duomenų, kad AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno vartojimas kartu didina hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) riziką. Todėl dviguba RAAS blokada, vartojant kartu AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius ar aliskireną, nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Jeigu nusprendžiama, kad skirti dvigubą blokadą neabejotinai būtina, gydyti galima tik prižiūrint specialistui ir dažnai atidžiai stebint inkstų funkciją bei matuojant elektrolitų koncentracijas ir kraujospūdį.

AKF inhibitorių negalima vartoti kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais pacientams, kurie serga diabetine nefropatija.

Kali organizme sulaikantys vaistiniai preparatai, kalio papildai arba druskų papildai, kurių sudėtyje yra kalio

Kali organizme sulaikančių vaistinių preparatų, kalio papildų ar druskų papildų, kuriuose yra kalio, kartu su perindoprilium vartoti paprastai nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija

Buvo pranešta, kad pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, pasireiškė neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija ir anemija. Neutropenija retai pasitaiko pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitų sunkinančių faktorių. Ypač atsargiai perindoprilį reikia skirti vartoti pacientams, sergantiems kolagenozėmis, gydomiems imunosupresantais, alopurinoliu ar prokainamidu, arba jei yra keli iš šių paminėtų komplikuojančių faktorių, ypač jei yra sutrikusi inkstų funkcija. Kai kuriems iš šių pacientų išsivystė sunkios infekcijos, kurios keletu atvejų nepasidavė intensyviai gydymui antibiotikais. Tokiems pacientams paskyrus vartoti perindoprilį, reikia periodiškai tikrinti baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičių, o pacientams paaiškinti, kad praneštų apie bet kokią infekcijos požymį (pvz., gerklės skausmą, pakilusią temperatūrą) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Inkstų kraujagyslių (renovaskulinė) hipertenzija

AKF inhibitorius vartojantiems pacientams, kuriems yra abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė, būna didesnė hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika (žr. 4.3 skyrių). Gydymas diuretikais gali būti papildomas veiksnys. Gali silpnėti inkstų funkcija, pasireiškiant tik mažiems kreatinino koncentracijos serume pokyčiams net kai yra vieno paciento inksto arterijos stenozė.

Padidėjęs jautrumas, angioneurozinė edema

Pranešama apie retus veido, galūnių, lūpų, liežuvio, antgerklio ir (ar) gerklų angioedemos atvejus pacientams, gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, įskaitant perindoprilį (žr. 4.8 skyrių). Tai gali įvykti bet kuriuo metu gydant šiais preparatais. Jei tai įvyksta, reikia tuoj pat nutraukti gydymą perindoprilium ir taikyti atitinkamas stebėjimo bei gydymo priemones, kad angioneurozinė edemos simptomai visiškai išnyktų prieš pacientui išvykstant iš gydymo įstaigos. Tik veido ir lūpų patinimas paprastai praeina negydomas, nors galima vartoti antihistamininius preparatus siekiant palengvinti simptomus.

Angioneurozinė edema, apėmusi gerklas, gali būti mirtina. Liežuvio, balso aparato ar gerklų edema gali užspausti kvėpavimo takus. Tokiu atveju reikia skubiai suleisti po oda 1:1 000 (0,3–0,5 ml) adrenalino ir imtis kitų tinkamų priemonių, kad kvėpavimo takai būtų atlaisvinti.

Pranešama, kad juodaodžiams pacientams, gydomiems AKF, angioneurozinė edema išsivysto dažniau negu kitų rasių ligoniams.

Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi su AKF vartojimu nesusijusi angioneurozinė edema, yra didesnis pavojus, kad angioneurozinė edema gali išsivystyti gydant AKF inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių).

Gydant AKF inhibitoriais retais atvejais išsivystydavo žarnų edema. Tokiems pacientams skaudėdavo pilvą (su pykinimu ar vėmimu arba be jų); kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioneurozinė edemos, o C-1 esterazės aktyvumas buvo normalus. Angioneurozinė edema būdavo diagnozuojama atliekant pilvo srities KT (kompiuterinę tomografiją), ultragarsinį tyrimą arba chirurginės operacijos metu, o simptomai praeidavo, nutraukus AKF inhibitorių vartojimą. Diferencijuojant pilvo skausmus pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, reikia turėti omenyje žarnų angioneurozinę edemą.

Kartu vartojami mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)

Pacientams, vartojantiems kartu mTOR inhibitorių (pvz.: sirolimuzą, everolimuzą, temsirolimuzą), gali būti didesnė angioneurozinės edemos (pvz.: kvėpavimo takų ir liežuvio patinimo su kvėpavimo sutrikimu arba be kvėpavimo sutrikimo) atsiradimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Anafilaktoidinės reakcijos desensibilizuojamojo gydymo metu

Pranešama apie atskirus atvejus, kai pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, taikant desensibilizuojamąjį gydymą bičių ar vapsvų nuodais pasireiškė ilgai trunkančios gyvybei pavojingos anafilaktoidinės reakcijos. AKF inhibitorius reikia atsargiai skirti alergiškiems pacientams, gydomiems desensibilizacija, ir neskirti tiems, kuriems taikoma nuodų imunoterapija. Šių reakcijų galima išvengti, jeigu pacientai, kuriuos reikia gydyti AKF inhibitoriais ir desensibilizuoti, prieš pradėdami desensibilizaciją mažiausiai 24 val. nevertotų AKF inhibitorių.

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo / valsartano vartojimą, gydymo perindoprilium negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). AKF inhibitorius vartojant kartu su NEP inhibitoriais (pvz., racekadotrilium), taip pat gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.5 skyrių). Todėl prieš pradėdami gydyti NEP inhibitoriais (pvz., racekadotrilium) pacientus, kurie vartoja perindoprilį, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Anafilaktoidinė reakcija MTL (mažo tankio lipoproteinų) aferezės metu

Retais atvejais pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, atliekant mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezę su dekstrano sulfatu atsirado gyvybei pavojingų anafilaktoidinių reakcijų. Šių reakcijų galima išvengti laikinai nutraukus gydymą AKF inhibitoriais prieš atliekant aferezės procedūrą.

Pacientai, kuriems atliekama hemodializė

Gauta pranešimų apie anafilaktoidines reakcijas, kurios AKF inhibitoriais gydomiems pacientams pasireiškė atliekant dializę su aukšto pralaidumo membranomis (pvz., AN 69®). Gydant tokius pacientus reikia apsvarstyti galimybę naudoti kitokias dializės membranas arba kitus vaistus nuo hipertenzijos.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, slopinančius renino ir angiotenzino sistemą. Todėl šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas

Nėštumo metu negalima pradėti gydyti AKF inhibitoriais. Kai manoma, kad pacientės, kurios ruošiasi pastoti, būtina toliau gydyti AKF inhibitoriais, gydymą nuo hipertenzijos reikia keisti kitu alternatyviu gydymu, kuris yra saugus nėštumo metu. Nustačius nėštumą reikia tuoj pat nutraukti AKF inhibitorių vartojimą ir pradėti gydyti kitais tinkamais vaistiniais preparatais (žr. 4.3 ir 4.6 skyrių).

Indapamidas

Hepatinė encefalopatija

Esant sutrikusiai kepenų funkcijai tiazidiniai diuretikai gali sukelti hepatinę encefalopatiją. Jei taip įvyksta, reikia tuoj pat nutraukti diuretikų vartojimą.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Pranešama, kad vartojant tiazidinius diuretikus yra buvę padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Jei gydymo metu pasireiškia padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jei reikia vėl vartoti diuretikus, rekomenduojama apsaugoti atviras kūno vietas nuo saulės ar dirbtinių ultravioletinių spindulių.

Atsargumo priemonės

Perindoprilis ir indapamidas

Inkstų veiklos sutrikimas

Esant sunkiam ir vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.), gydyti šiuo vaistiniu preparatu negalima.

Jeigu prieš pradėdant gydyti hipertenzija sergančius pacientus aiškaus inkstų pažeidimo jiems nebuvo, tačiau kraujo tyrimai rodo funkcinį inkstų nepakankamumą, gydymą reikia nutraukti ir vėliau galbūt atnaujinti mažesne doze arba tik vienu komponentu.

Reikia dažniau tirti tokių pacientų kalio ir kreatinino kieki – po dviejų savaičių gydymo ir vėliau kas du mėnesius, tęsiant gydymą pastoviomis vaistų dozėmis. Inkstų nepakankamumas dažniausiai išsivystė ligoniams, sergantiems sunkiu širdies nepakankamumu ar jau esamu inkstų nepakankamumu, įskaitant inkstų arterijos stenozę.

Vaistinio preparato paprastai nerekomenduojama vartoti esant abipusei inkstų arterijos stenozei ar funkcionuojant tik vienam inkstui.

Hipotenzija ir skysčių bei elektrolitų trūkumas

Staigios hipotenzijos pavojus atsiranda, kai jau yra natrio trūkumas (ypač sergant inkstų arterijų stenoze). Todėl reikia atlikti sisteminius tyrimus ir stebėti, ar neatsiranda skysčių ir elektrolitų trūkumo simptomų, ypač vemiant ar viduriuojant. Tokiems pacientams reikia reguliariai tirti plazmos elektrolitų kieki. Esant didelei hipotenzijai gali prireikti infuzijos būdu leisti į veną fiziologinį tirpalą. Laikina hipotenzija nėra kontraindikacija tęsti gydymą. Atkūrus pakankamą kraujo kiekį ir kraujospūdį, vėl galima pradėti gydymą mažesne doze arba tik vienu vaisto komponentu.

Kalio kiekis

Perindoprilio derinys su indapamidu neapsaugo nuo hipokalemijos atsiradimo, ypač pacientų, sergančių diabetu ar inkstų nepakankamumu. Vartojant šį vaistinį preparatą, kaip ir kitus antihipertenzinius preparatus, kartu su diuretikais, reikia reguliariai matuoti kalio koncentracijas kraujyje.

Pagalbinės medžiagos

NOLITERAX negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Perindoprilis

Kosulys

Vartojant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius gali atsirasti sausas kosulys. Būdinga, kad kosulys būna nuolatinis, bet praeina, nutraukus gydymą. Reikia pagalvoti ir apie jatrogeninę šio simptomo etiologiją. Manant, kad vis dar reikia vartoti angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, reikia apsvarstyti galimybę tęsti gydymą.

Vaikų populiacija

Vieno perindoprilio arba vartojamo kartu su kitais vaistiniais preparatais veiksmingas ir toleravimas vaikams bei paaugliams neištirti.

Arterinės hipotenzijos ir (ar) inkstų nepakankamumo rizika (esant širdies nepakankamumui, elektrolitų ir skysčių trūkumui ir pan.)

Pacientams, kurių kraujospūdis iš pradžių buvo žemas, inkstų arterijų stenozės atvejais, esant staziniam širdies nepakankamumui ar kepenų cirozei su patinimais ir ascitu, buvo pastebėtas didelis renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos stimuliavimas, ypač jeigu labai sumažėja skysčių ir elektrolitų (dieta su labai mažu druskos kiekiu ar ilgai trunkantis gydymas diuretikais).

Todėl šios sistemos užblokavimas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi, ypač pirmą kartą jo pavartojus ar per pirmąsias dvi gydymo savaites, gali staigiai sumažinti kraujospūdį ir (ar) padidinti plazmoje kreatinino kiekį, rodantį funkcinį inkstų nepakankamumą. Kartais tai gali įvykti staiga, nors taip būna retai, ir pasireikšti įvairiu laiku.

Tokiais atvejais gydymą reikia pradėti mažesne doze ir laipsniškai ją didinti.

Senyvi pacientai

Prieš pradėdant gydymą reikia iširti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume. Siekiant išvengti staigios hipotenzijos, pradinė dozė vėliau koreguojama pagal kraujospūdžio pokyčius, ypač tais atvejais, kai yra skysčių ir elektrolitų trūkumas.

Aterosklerozė

Visiems pacientams yra hipotenzijos pavojus, bet reikia būti ypač atsargiems skiriant gydymą sergantiems išemine širdies liga ar galvos smegenų kraujotakos nepakankamumu ir jų gydymą pradėti mažesne doze.

Sergantieji renovaskuline hipertenzija

Renovaskulinės hipertenzijos gydymas yra revaskuliarizacija. Tačiau angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai gali būti naudingi sergantiems renovaskuline hipertenzija ir laukiantiems chirurginio gydymo bei tiems, kuriems chirurginis gydymas nėra galimas.

NOLITERAX netinka gydyti pacientams, kuriems yra arba įtariama inkstų arterijos stenozė, kadangi jų gydymą reikia pradėti ligoninėje ir mažesne doze negu NOLITERAX.

Širdies nepakankamumas, sunkus širdies nepakankamumas

Pacientams, sergantiems sunkiu širdies nepakankamumu (IV klasės), gydymas NOLITERAX netinka, nes jų gydymą pradėti reikia prižiūrint gydytojui ir mažesne pradine doze. Pacientų, sergančių širdies vainikinės kraujotakos nepakankamumu, gydymo beta adrenoblokatoriais nutraukti nereikia – AKF inhibitorius reikia vartoti kartu su beta adrenoblokatoriais.

Pacientai, sergantys cukriniu diabetu

Gydymas NOLITERAX netinka nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu sergantiems pacientams (savaiminis polinkis atsirasti didesnėms kalio koncentracijoms), nes gydymą pradėti reikia prižiūrint gydytojui ir reikia vartoti mažesnę pradinę dozę. Reikia atidžiai matuoti gliukozės koncentracijas diabetu sergančių pacientų, anksčiau gydytų geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto ar insulinu, kraujyje, ypač pirmąjį mėnesį pradėjus gydyti AKF inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).

Rasiniai skirtumai

Kaip ir gydant kitais angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, juodaodžiams pacientams perindoprilis kraujospūdį mažina silpniau negu kitų rasių ligoniams, galbūt todėl, kad juodaodžių hipertenzija sergančių pacientų organizme yra mažiau renino.

Operacijos, anestezija

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai gali sukelti hipotenziją anestezijos metu, ypač jei vartojamas anestetikas, kuris mažina kraujospūdį.

Todėl rekomenduojama, jei galima, gydymą tokiais ilgai veikiančiais angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais kaip perindoprilis nutraukti likus parai iki operacijos.

Aortos ar mitralinė stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija

AKF inhibitorius reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems pasunkėjęs kraujo ištekėjimas iš kairiojo skilvelio.

Kepenų nepakankamumas

Retais atvejais AKF inhibitoriai gali sukelti sindromą, kuris prasideda cholestazine gelta, progresuoja į žaibišką kepenų nekrozę ir (kartais) baigiasi mirtimi. Šio sindromo mechanizmas neaiškus. Jei pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, atsiranda gelta ar labai padidėja kepenų fermentų aktyvumas, reikia nutraukti AKF inhibitorių vartojimą ir imtis tinkamų gydymo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

Hiperkalemija

Kai kuriems pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, įskaitant ir perindoprilį, pastebėtas kalio koncentracijų serume padidėjimas. Hiperkalemijos rizikos veiksniai yra inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas, amžius (> 70 metų), cukrinis diabetas, dehidratacija, ūminis širdies nepakankamumas, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas, amiloridas), kalio papildai ar druskų papildai, kuriuose yra kalio, bei vaistai, galintys padidinti kalio kiekį kraujyje (pvz., heparino preparatai, kotrimoksazolas, kuris dar vadinamas trimetoprimu / sulfametoksazolu, kiti AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, 3 g per parą ar didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės, COX 2 inhibitoriai ir neselektyvieji NVNU, imunosupresantai [pavyzdžiui, ciklosporinas ar takrolimuzas], trimetoprimas).

Kalio papildų, kalį tausojančių diuretikų ar druskų papildų, kurių sudėtyje yra kalio, vartojimas gali sukelti pastebimą kalio kiekio serume padidėjimą, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi. Hiperkalemija gali sukelti sunkias, kartais mirtinas aritmijas. Jei manoma, kad anksčiau paminėtus preparatus būtina vartoti kartu, juos reikia vartoti atsargiai ir dažnai matuoti kalio koncentracijas serume (žr. 4.5 skyrių).

Indapamidas

Skysčių ir elektrolitų pusiausvyra

Natrio kiekis

Natrio koncentracija turi būti išmatuota prieš pradėdant gydymą, po to tikrinama reguliariai. Natrio koncentracijų sumažėjimas iš pradžių gali nesukelti jokių simptomų, todėl būtinais reikia reguliariai jas matuoti. Dažniau tirti reikia vyresniems ir sergantiems kepenų ciroze pacientams (žr. 4.8 ir 4.9 skyrių). Gydant bet kuriais diuretikais, gali pasireikšti hiponatremija, kurios pasekmės kartais gali būti labai sunkios. Dėl hiponatremijos su hipovolemija gali pasireikšti dehidratacija ir ortostatinė hipotenzija. Dėl kartu prarastų chlorido jonų gali pasireikšti antrinė kompensacinė metabolinė alkalozė: toks poveikis pasireiškia nedažnai ir būna nestiprus.

Kalio kiekis

Kalio stokos ir kartu hipokalemijos rizika vartojant tiazidinius ir į juos panašius diuretikus yra didelė. Reikia apsaugoti nuo hipokalemijos (< 3,4 mmol/l) pasireiškimo pavojaus kai kurių didelės rizikos grupių pacientus: senyvus ir/ar blogai besimaitinančius asmenis, nesvarbu, ar jie yra gydomi keliais vaistais ar ne, ligonius, sergančius kepenų ciroze su ascitu ir patinimais, koronarine širdies liga ar širdies nepakankamumu.

Šiais atvejais hipokalemija sustiprina širdį veikiančių glikozidų toksinį poveikį ir padidina širdies ritmo sutrikimų pavojų.

Didesnis pavojus yra ir pacientams, kurių yra ilgas QT intervalas – įgimtas ar įtrogeninis.

Hipokalemija, kaip ir bradikardija, gali sukelti sunkius ritmo sutrikimus, ypač polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją (*torsades de pointes*), kuri gali baigtis mirtimi.

Visais šiais atvejais reikia dažniau matuoti kalio koncentracijas kraujyje. Pradėjus gydymą, pirmą kartą kalio koncentraciją plazmoje reikia išmatuoti per pirmąją gydymo savaitę. Jei kalio koncentracija yra maža, ją reikia koreguoti.

Kalcio kiekis

Tiazidiniai ir į juos panašūs diuretikai gali sumažinti kalcio išskyrimą su šlapimu, dėl to gali laikinai nedaug padidėti kalcio kiekis plazmoje. Gerokai padidėjęs kalcio kiekis gali būti susijęs su nediagnozuotu hiperparatiroidizmu. Tokiais atvejais gydymą reikia nutraukti, kol nebus ištirta prieskydinės liaukos funkcija.

Gliukozės kiekis kraujyje

Gliukozės kiekį kraujyje svarbu stebėti gydant pacientus, sergančius cukriniu diabetu, ypač jei jiems nustatytas mažas kalio kiekis.

Šlapimo rūgštis

Pacientams, kurių kraujyje padidėja šlapimo rūgšties kiekis, gali padažnėti podagros priepuolių.

Inkstų veikla ir diuretikai

Tiazidiniai ir į juos panašūs diuretikai yra visiškai veiksmingi tik tada, kai inkstų funkcija yra normali ar sutrikusi tik šiek tiek (kreatinino kiekis mažesnis negu 25 mg/l, t. y. 220 μmol/l, suaugusiems žmonėms).

Senyvų pacientų kreatinino kiekis plazmoje turi būti patikslintas atsižvelgiant į amžių, svorį ir lytį pagal *Cockroft* formulę:

$cl_{cr} = (140 - \text{amžius}) \times \text{kūno svoris} / 0,814 \times \text{kreatinino koncentracija plazmoje,}$

amžius išreikštas metais,
kūno svoris – kilogramais (kg),
kreatinino koncentracija plazmoje – mikromoliais/l.

Ši formulė pritaikyta senyvo amžiaus vyrams, tiriant moteris gautą rezultatą reikia padauginti iš 0,85.

Gydymo pradžioje dėl vandens ir natrio netekimo atsiradus hipovolemijai, sumažėja glomerulų filtracija. Tai gali lemti karbamido ir kreatinino kiekio padidėjimą kraujyje. Pacientams, kurių inkstų funkcija normali, šis laikinas inkstų funkcijos nepakankamumas nepageidaujamų pasekmių nesukelia, tačiau jau buvęs inkstų funkcijos sutrikimas gali pablogėti.

Sportininkai

Sportininkai turi žinoti, kad šio preparato veiklioji medžiaga gali lemti teigiamą dopingo testo reakciją.

Ūminė miopija ir antrinė uždaro kampo glaukoma

Sulfonamidai arba sulfonamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazijos reakciją, dėl kurios pasireiškia miopija ir ūminė uždaro kampo glaukoma. Negydant ūminės uždaro kampo glaukomos, galimas apakimas visam laikui. Gydant, pirmiausia reikia kiek galima greičiau nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Gali tekti spręsti dėl skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo, jeigu akispūdis ir toliau išlieka nekontroliuojamas. Ūminės uždaro kampo glaukomos atsiradimo rizikos veiksniai gali būti buvusi alergija sulfonamidams arba penicilinui.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Perindoprilis ir indapamidas

Nerekomenduojama vartoti kartu

Ličio preparatai. Kartu vartojant litį ir AKF inhibitorius, pastebėtas laikinas ličio koncentracijos serume padidėjimas ir toksinio poveikio sustiprėjimas. Perindoprilio ir indapamido derinio nerekomenduojama vartoti kartu su ličiu, bet jei toks gydymas yra būtinas, reikia atidžiai stebėti ličio koncentracijas serume (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių

- Baklofenas. Antihipertenzinio poveikio sustiprėjimas. Matuoti kraujospūdį ir, prireikus, koreguoti antihipertenzinių vaistinių preparatų dozę.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU, įskaitant 3 g ir didesnes acetilsalicilo rūgšties paros dozes). AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgšties dozėmis nuo uždegimo, COX 2 inhibitoriais ir neselektyviaisiais NVNU) gali sumažėti kraujospūdį mažinantis poveikis. Kartu vartojant AKF inhibitorius ir NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos pablogėjimo rizika, įskaitant ūmaus inkstų nepakankamumo galimybę, ir padaugėti serume kalio, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir anksčiau buvo bloga. Šį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyvo amžiaus pacientams. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti pradėjus gydymą ir periodiškai jį tęsiant toliau.

Vartoti kartu reikia atsargiai

- Į imipraminą panašūs (tricikliai) antidepresantai, neuroleptikai. Sustiprėja antihipertenzinis poveikis, padidėja ortostatinės hipotenzijos rizika (suminis poveikis).

-

Perindoprilis

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Hiperkalemiją sukeliantys vaistiniai preparatai

- Kai kurie arba kai kurių terapinių grupių vaistiniai preparatai gali didinti hiperkalemijos atsiradimo riziką: aliskirenas, kalio druskos, kalį organizme sulaikantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, NVNU, heparino preparatai, imunosupresantai (pavyzdžiui, ciklosporinas ar takrolimusas), trimetoprimas. Kartu vartojami šie vaistiniai preparatai didina hiperkalemijos riziką.

Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių)

- Aliskirenas. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, padidėja hiperkalemijos, inkstų funkcijos pablogėjimo ir kardiovaskulinio sergamumo bei mirtingumo rizika.
- Ekstrakorporinis gydymas. Ekstrakorporinio gydymo, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais, pavyzdžiui, dializės arba hemofiltracijos metu naudojant tam tikras didelio pralaidumo membranas (pvz., poliakrilonitrilo membranas) ar atliekant mažo tankio lipoproteinų aferezę su dekstrano sulfatu, metu gali padidėti sunkių anafilaktoidinių reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Jeigu reikia tokio gydymo, reikia apgalvotai naudoti kitokio tipo dializės membraną arba skirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.
- Sakubitrilas / valsartanas. Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu, nes kartu slopinant nepriliziną ir AKF, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Gydymo perindopriiliu negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nerekomenduojama kartu vartoti:

- Aliskirenas. Hiperkalemijos, inkstų funkcijos pablogėjimo ir kardiovaskulinio sergamumo bei mirtingumo rizika gali padidėti ir kitiems pacientams, ne tik tiems, kurie serga cukriniu diabetu arba kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).
- Vartojimas kartu su AKF inhibitoriumi ir angiotenzino receptorių blokatoriumi. Literatūroje yra pranešimų, kad AKF inhibitoriaus ar angiotenzino receptorių blokatoriaus vartojimas kartu pacientams, kuriems yra diagnozuota aterosklerozinė liga, širdies nepakankamumas arba cukrinis diabetas su galutinės stadijos organų pažeida, yra susijęs su dažnesne hipotenzija, apalpimu, hiperkalemija ir inkstų funkcijos pablogėjimu (įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą), palyginti su vieno renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančio vaistinio preparato vartojimu. Dviguba blokada (t. y. AKF inhibitoriaus vartojimas kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriumi) turėtų būti skiriama tik išskirtiniais atvejais, atidžiai stebint inkstų funkciją, matuojant kalio koncentracijas ir kraujospūdį (žr. 4.4 skyrių).
- Estramustinas. Nepageidaujama reiškinų, pavyzdžiui, angioneurozinės edemos (angioedemos) padidėjimo rizika.
- Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas). Pacientams, kurie kartu vartoja kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).
- Kalį organizme sulaikantys diuretikai (triamterenas, amiloridas, vieni arba kartu su kitais vaistiniais preparatais), kalio druskos. Hiperkalemija (gali būti mirtina), ypač jeigu kartu yra inkstų funkcijos

sutrikimas (papildomas kalio koncentracijų padidėjimas). Pirmiau nurodytų vaistų vartoti kartu su perindopriliumi negalima (žr. 4.4 skyrių). Jeigu nepaisant to skiriami vartoti kartu, šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti atsargiai ir reikia dažnai matuoti kalio koncentracijas serume. Apie spironolaktono vartojamą širdies nepakankamumui gydyti žr. skyriuje „Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių“.

Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių

- Vaistai cukriniam diabetui gydyti (insulinas, geriamieji gliukozės koncentracijas mažinantys vaistiniai preparatai). Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad AKF inhibitorių ir vaistinių preparatų diabetui gydyti vartojimas kartu gali sustiprinti gliukozės koncentracijas mažinantį veikimą ir kelti hipoglikemijos atsiradimo riziką. Pastebėta, kad toks reiškinys yra labiau tikėtinas per pirmąsias kombinuotojo gydymo savaites ir pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas.
- Kalio organizme nesulaikantys diuretikai. Pradėjus gydymą AKF inhibitoriumi, gali labai sumažėti diuretikų vartojančių pacientų, ypač tų, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) elektrolitų, kraujospūdis. Hipotenzinio poveikio tikimybę galima sumažinti nutraukus diuretikų vartojimą, padidinus skysčių kiekį organizme arba pavartojus druskų prieš pradedant gydymą mažomis, palaipsniui didinamomis perindoprilio dozėmis.
Arterinės hipertenzijos atveju, jeigu pirmesnis gydymas diuretikais galėjo sukelti elektrolitų ar skysčių trūkumą, reikia arba nutraukti diuretikų vartojimą prieš pradedant vartoti AKF inhibitorių (šiuo atveju vėliau galima skirti kalio organizme nesulaikantį diuretiką), arba iš pradžių reikia skirti mažą AKF inhibitoriaus dozę ir ją palaipsniui didinti.
Diuretikais gydant stazinį širdies nepakankamumą, iš pradžių reikia vartoti labai mažą AKF inhibitoriaus dozę, galbūt po to, kai sumažinama susijusio kalio organizme nesulaikančio diuretikų dozė.
Visais atvejais pirmosiomis keliomis gydymo AKF inhibitoriumi savaitėmis reikia stebėti inkstų funkciją (kreatinino koncentracijas).
- Kalio organizme sulaikantys diuretikai (eplerenonas, spironolaktonas). Vartojant nuo 12,5 mg iki 50 mg eplerenono ar spironolaktono dozes kartu su mažomis AKF inhibitorių dozėmis: gydant II-IV klasės (pagal NYHA) širdies nepakankamumą, kai išstūmimo frakcija yra mažesnė nei 40 %, pirmiau gydytą AKF inhibitoriais ir kilpiniais diuretikais, kyla hiperkalemijos rizika (gali būti mirtina), ypač tuo atveju, kai nesilaikoma tokio derinio skyrimo rekomendacijų. Prieš pradedant vartoti kartu, reikia iširti, ar nėra hiperkalemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo. Pirmaisiais gydymo mėnesiais rekomenduojama atidžiai matuoti kalio ir kreatinino koncentracijas kraujyje: iš pradžių vieną kartą per savaitę, vėliau – vieną kartą per mėnesį.
- Racekadotrilis. Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioneurozinę edemą (angioedemos). Ši rizika gali padidėti, vartojant kartu racekadotrilį (vaistą, kuriuo gydomas ūminis viduriavimas).
- mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas). Pacientams, gydomiems kartu mTOR inhibitoriais, gali būti didesnė angioneurozinės edemos (angioedemos) rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vartoti kartu reikia atsargiai

- Antihipertenziniai vaistiniai preparatai ir vazodilatatoriai. Šių vaistinių preparatų vartojimas kartu gali padidinti perindoprilio kraujospūdį mažinantį veikimą. Vartojant kartu su nitroglicerinu ar kitokiais nitratais arba kitokiais vazodilatatoriais, kraujospūdis gali dar labiau sumažėti.
- Alopurinolis, citostatikai ar imunosupresantai, sisteminio poveikio kortikosteroidai ar prokainamidai. Vartojant kartu su AKF inhibitoriais, gali padidėti leukopenijos rizika (žr. 4.4 skyrių).
- Anestetikai. AKF inhibitoriai gali sustiprinti kai kurių anestetikų kraujospūdį mažinantį veikimą (žr. 4.4 skyrių).

- Gliptinai (linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas). AKF inhibitoriumi kartu gydomiems pacientams padidėja angioneurozinės edemos atsiradimo rizika, nes gliptinai mažina IV dipeptidilpeptidazės (DPP IV) aktyvumą.
- Simpatomimetikai. Simpatomimetikai gali mažinti AKF inhibitorių antihipertenzinį poveikį.
- Aukso preparatai. Pranešama, kad pacientams, gydomiems injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) kartu su AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, retais atvejais atsirado ūminių vazodilatacinių reakcijų (pasireiškiančių veido paraudimu, pykinimu, vėmimu ir hipotenzija).

Indapamidas

Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių

- Vaistiniai preparatai, kurie sukelia torsades de pointes. Kadangi yra hipokalemijos rizika, indapamidas turi būti atsargiai vartojamas su vaistais, kurie gali sukelti *torsades de pointes*. Tai IA klasės antiaritminiai vaistai (chinidinas, hidrochinidinas, dizopiramidas); III klasės antiaritminiai vaistai (amjodaronas, dofetilidas, ibutilidas, bretilis, sotalolis), kai kurie neuroleptikai (chlorpromazinas, ciamemazinas, levomepromazinas, tioridazinas, trifluoperazinas), benzamidai (amisulpridas, sulpiridas, tiapridas), butirofenonai (droperidolis, haloperidolis), kiti neuroleptikai (pimozidas); kiti vaistai, tokie kaip bepridilis, cisapridas, difemanilis, į veną leidžiami eritromicino preparatai, halofantrinas, mizolastinas, moksifloksacinas, pentamidinas, sparfloksacinas, į veną leidžiami vinkamino preparatai, metadonas, astemizolas, terfenadinas. Reikia imtis priemonių, kad nesumažėtų kalio kiekis ir koreguoti jį, esant reikalui, stebint QT intervalą.
- Vaistiniai preparatai, mažinantys kalio kiekį. Amfotericinas B (į veną leidžiami preparatai), gliukokortikoidai ir mineralokortikoidai (sisteminio poveikio), tetrakozaktidas, stimuliuojantys vidurių laisvinamieji preparatai – didesnė kalio kiekio sumažėjimo rizika (suminis poveikis). Būtina matuoti kalio koncentracijas ir, jei reikia, jas koreguoti. Ypač atsargiai reikia gydyti kartu su rusmenės preparatais. Reikia skirti nestimuliuojančių vidurių laisvinamųjų preparatų.
- Rusmenės preparatai. Mažas kalio kiekis sustiprina toksinį rusmenės poveikį. Reikia stebėti kalio koncentracijas bei registruoti EKG ir, prireikus, koreguoti gydymą.
- Alopurinolis. Vartojant kartu su indapamidu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcija į alopurinolį.

Vartojant kartu, reikia imtis tam tikrų atsargumo priemonių

- Kalį organizme sulaikantys diuretikai (amiloridas, spironolaktonas, triamterenas. Nors racionalus derinys kai kuriems pacientams yra naudingas, vis tiek gali pasireikšti hipokalemija arba hiperkalemija (ypač pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos nepakankamumas arba diabetas). Reikia matuoti kalio koncentracijas plazmoje bei registruoti EKG ir, jeigu reikia, peržiūrėti gydymą.
- Metforminas. Metformino sukelta pieno rūgšties acidozė gali sukelti funkcinę inkstų nepakankamumą, susijusį su diuretikų ir ypač kilpinių diuretikų vartojimu. Nevartoti metformino, kai kreatinino koncentracijos plazmoje viršija 15 mg/l (135 mikromoliai/l) vyrams ir 12 mg/l (110 mikromolių/l) moterims.
- Jodo turintys kontrastiniai preparatai. Diuretikų sukeltos dehidracijos atvejais padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač tada, kai vartojamos didelės dozės jodo turinčių kontrastinių preparatų. Prieš skiriant vartoti tokius preparatus, organizme reikia atkurti skysčių kiekį.
- Kalcio druskos. Gali padidėti kalcio kiekis, nes sumažėja jo išskyrimas su šlapimu.
- Ciklosporinas, takrolimusas. Kreatinino kiekio padidėjimo rizika, nekintant cirkuliuojančio ciklosporino kiekiui, net jei nėra druskų ir skysčio trūkumo.
- Kortikosteroidai, tetrakozaktidas (sisteminio poveikio). Antihipertenzinio poveikio susilpnėjimas (kortikosteroidų sukeltas elektrolitų ir skysčių susilaikymas).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Atsižvelgiant į šio sudėtinio vaistinio preparato sudedamųjų dalių poveikį nėštumo ir žindymo laikotarpiu, NOLITERAX nerekomenduojama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. NOLITERAX draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą.

NOLITERAX draudžiama vartoti žindymo laikotarpiu. Reikia nuspręsti, ar nustoti žindyti, ar nustoti vartoti NOLITERAX, atsižvelgiant į tai, kiek svarbus šis gydymas motinai.

Nėštumas

Perindoprilis

AKF inhibitorių nerekomenduojama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą (žr. 4.4 skyrių). AKF inhibitorių negalima vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Epidemiologiniai duomenys apie apsigimimų pavojų, kylantį vartojant AKF inhibitorius pirmąjį nėštumo trimestrą, nėra įtikinami, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo negalima atmesti. Kai manoma, kad pacientės, kurios ruošiasi pastoti, būtina toliau gydyti AKF inhibitoriais, reikia keisti gydymą nuo hipertenzijos kitu alternatyviu gydymu, kuris yra saugus nėštumo metu. Nustačius nėštumą, reikia tuoj pat nutraukti AKF inhibitorių vartojimą ir pradėti gydyti kitais tinkamais vaistiniais preparatais. Žinoma, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą gydant AKF inhibitoriais pasireiškia toksinis poveikis žmogaus vaisiui (susilpnėjusi inkstų funkcija, oligohidramnionas, pavėluotas kaukolės kaulėjimas) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumas, hipotenzija, hiperkalemija) (žr. 5.3 skyrių).

Jei AKF inhibitoriai buvo vartojami antrąjį nėštumo trimestrą, rekomenduojama atlikti ultragarsinius inkstų funkcijos ir kaukolės tyrimus.

Motinių, vartojusių AKF inhibitorius, kūdikiai turi būti atidžiai stebimi, ar nesivysto hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Indapamidas

Duomenų apie indapamido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Ilgalaikė tiazidų ekspozicija trečiajame nėštumo trimestre gali sumažinti motinos plazmos tūrį ir kraujo tėkmę iš gimdos per placentą, o tai gali sukelti vaisiaus ir placentos išemiją ir augimo atsilikimą.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Dėl atsargumo geriau nevartoti indapamido nėštumo metu.

Žindymas

NOLITERAX negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Perindoprilis

Kadangi informacijos apie perindoprilio vartojimą žindymo laikotarpiu nėra, vaisto nerekomenduojama vartoti. Žindymo laikotarpiu geriau skirti alternatyvius vaistus, pasižyminčius geresnėmis saugumo savybėmis, ypač žindant naujagimį arba neišnešiotą kūdikį.

Indapamidas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar indapamidas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos sulfonamidiniams vaistams, hipokalemija. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Indapamidas yra labai panašus į tiazidinius diuretikus, kurių vartojimas žindymo laikotarpiu yra siejamas su pieno išskyrimo sumažėjimu arba slopinimu.

Indapamido negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Perindoprilis ir indapamidas

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai poveikio žiurkių patelių ar patinų vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių). Poveikio žmogaus vaisingumui nesitikima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Perindoprilis, indapamidas ir NOLITERAX

Nei atskirai, nei kartu vartojamos NOLITERAX sudėtyje esančios veikliosios medžiagos neveikė gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus, bet kai kuriems pacientams gali atsirasti individualių reakcijų į sumažėjusį kraujospūdį, ypač pradedant gydymą ar derinant su kitu antihipertenziniu vaistu. Dėl to gali pablogėti gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo duomenų santrauka

Perindoprilis slopina renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą ir kiek sumažina indapamido sukeltą kalio išsiskyrimą. Šešioms procentams pacientų, gydytų NOLITERAX, pasireiškė hipokalemija (mažesnė kaip 3,4 mmol/l kalio koncentracija).

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos yra

- Į perindoprilį: galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija, skonio pojūčio sutrikimas, regėjimo sutrikimas, galvos sukimasis, spengimas ausyse, hipotenzija, kosulys, dusulys, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, niežėjimas, bėrimas, raumenų mėšlungis, astenija.
- Į indapamidą: padidėjęs jautrumas (daugiausiai odos reakcijos) asmenims, kurie turi polinkį į alergines arba astmines reakcijas, ir makulopapulinis bėrimas.

b. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir (arba) vartojant rinkoje esantį vaistinį preparatą pasireiškė toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, kuris išvardytas, naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis	
		Perindoprilis	Indapamidas
Infekcijos ir infestacijos	Rinitas	Labai retas	-
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Eozinofilija	Nedažnas *	-
	Agranulocitozė (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	Labai retas
	Aplazinė anemija	-	Labai retas
	Pancitopenija	Labai retas	-
	Leukopenija	Labai retas	Labai retas
	Neutropenija (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	-
	Hemolizinė anemija	Labai retas	Labai retas
	Trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	Labai retas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (reakcijos, daugiausiai odos, asmenims, kurie turi polinkį į alergines ir astmines reakcijas)	-	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	Nedažnas *	-
	Hiperkalemija, kuri normalizuojasi nutraukus gydymą (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas *	-
	Hiponatremija (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas *	Dažnis nežinomas
	Hiperkalcemija	-	Labai retas
	Kalio trūkumas pasireiškiant hipokalemijai, kuri gali būti sunki kai kurių didelės rizikos grupių pacientams (žr. 4.4 skyrių)	-	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Nuotaikos pokytis	Nedažnas	-
	Miego sutrikimas	Nedažnas	-
	Sumišimas	Labai retas	-
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas	Dažnas	-
	Galvos skausmas	Dažnas	Retas
	Parestezija	Dažnas	Retas
	Skonio pojūčio sutrikimas	Dažnas	-
	Somnolencija	Nedažnas *	-
	Apalpimas	Nedažnas *	Dažnis nežinomas
	Insultas, kuris gali būti antrinis ir pasireikšti dėl didelės hipotenzijos didelės rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	-
	Gali pasireikšti hepatinė encefalopatija kepenų funkcijos nepakankamumu sergantiems pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)	-	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai	Regėjimo sutrikimas	Dažnas	Dažnis nežinomas
	Miopija (žr. 4.4 skyrių)	-	Dažnis nežinomas
	Miglotas matymas	-	Dažnis nežinomas
Ausų sutrikimai	Galvos sukimasis	Dažnas	Retas
	Spengimas ausyse	Dažnas	-

Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Nedažnas *	-
	Tachikardija	Nedažnas *	-
	Krūtinės angina (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	-
	Aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją, prieširdžių virpėjimą)	Labai retas	Labai retas
	Miokardo infarktas, kuris gali būti antrinis ir pasireikšti dėl didelės hipotenzijos didelės rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	-
	<i>Torsade de pontes</i> (gali būti mirtina) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	-	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija (ir su hipotenzija susiję reiškiniai) (žr. 4.4 skyrių)	Dažnas	Labai retas
	Vaskulitas	Nedažnas *	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys (žr. 4.4 skyrių)	Dažnas	-
	Dusulys	Dažnas	-
	Bronchų spazmas	Nedažnas	-
	Eozinofilinė pneumonija	Labai retas	-
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Dažnas	-
	Vidurių užkietėjimas	Dažnas	Retas
	Viduriavimas	Dažnas	-
	Dispepsija	Dažnas	-
	Pykinimas	Dažnas	Retas
	Vėmimas	Dažnas	Nedažnas
	Burnos džiūvimas	Nedažnas	Retas
	Pankreatitas	Labai retas	Labai retas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Hepatitis (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	Dažnis nežinomas
	Nenormali kepenų funkcija	-	Labai retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas	Dažnas	-
	Bėrimas	Dažnas	-
	Makulopapulinis bėrimas	-	Dažnas
	Dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas	Labai retas
	Angioneurozinė edema (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas	Labai retas
	Purpura	-	Nedažnas
	Pernelyg stiprus prakaitavimas	Nedažnas	-
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	Nedažnas *	Dažnis nežinomas
	Pemfigoidas	Nedažnas *	-
	Žvynelinės pasunkėjimas	Retas *	-
	Daugiaformė eritema	Labai retas	-
	Toksinė epidermio nekrolizė	-	Labai retas
	Stevens Johnson sindromas	-	Labai retas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų mėšlungis	Dažnas	-
	Galimas buvusios ūminės sisteminės raudonosios vilkligės pasunkėjimas	-	Dažnis nežinomas
	Artralgija	Nedažnas *	-
	Mialgija	Nedažnas *	-

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos nepakankamumas	Nedažnas	-
	Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas	Labai retas	Labai retas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Erekcijos funkcijos sutrikimas	Nedažnas	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Dažnas	-
	Krūtinės skausmas	Nedažnas *	-
	Bendrasis negalavimas	Nedažnas *	-
	Periferinė edema	Nedažnas *	-
	Karščiavimas	Nedažnas *	-
	Nuovargis	-	Retas
Tyrimai	Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	Nedažnas *	-
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Nedažnas *	-
	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Retas	-
	Kepenų fermentų suaktyvėjimas	Retas	Dažnis nežinomas
	Hemoglobino koncentracijos kraujyje ir hematokrito sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas	-
	Gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Dažnis nežinomas
	Šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Dažnis nežinomas
	Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	-	Dažnis nežinomas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Pargriuvimas	Nedažnas *	-

* *Nepageidaujamų reiškinių, išsiaiškintų pagal savanoriškus pranešimus, dažnis apskaičiuotas, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis.*

Vartojant kitokius AKF inhibitorius, buvo pranešta apie sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (SAHSS). SAHSS gali būti laikomas labai reta galima komplikacija, susijusia su gydymu AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Labiausiai tikėtina nepageidaujama reakcija perdozavus vaisto yra hipotenzija, kartais kartu su pykinimu, vėmimu, traukuliais, svaiguliu, mieguistumu, sąmonės sumišimu, oligurija, kuri gali progresuoti iki anurijos (dėl hipovolemijos). Gali atsirasti druskų ir skysčių sutrikimų (sumažėti natrio ir kalio kiekis).

Gydymas

Pirmosios pagalbos priemonės yra skubus preparato šalinimas plaunant skrandį ir (ar) duodant aktyvintosios anglies, po to reikia sunormalinti skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą specializuotame centre.

Jei atsiranda didelė hipotenzija, ligonį reikia paguldyti ant nugaros taip, kad galva būtų žemiau. Jei reikia, galima infuzijos būdu leisti į veną fiziologinio tirpalo ar kitokiu būdu padidinti skysčių kiekį organizme.

Aktyvi perindoprilio forma perindoprilatas gali būti pašalintas dializės būdu (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – perindoprilis ir diuretikai, ATC kodas – C09BA04.

NOLITERAX yra perindoprilio arginino druskos, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus derinys su indapamidu, chlorosulfamoilo diuretiku. Preparato farmakologinės savybės priklauso nuo kiekvieno atskiro komponento ir nuo jų derinio suminio sinerginio poveikio.

Veikimo mechanizmas

Perindoprilis

Perindoprilis yra angiotenziną konvertuojančio fermento, kuris konvertuoja angiotenziną I į angiotenziną II, medžiagą, sukeliančią kraujagyslių susitraukimą, inhibitorius (AKF inhibitorius); be to, šis fermentas skatina aldosterono išskyrimą iš antinksčių žievės ir skatina bradikinino, t. y. kraujagysles plečiančios medžiagos, virtimą neaktyviais heptapeptidais.

Dėl to:

- sumažėja aldosterono sekrecija;
- padidėja plazmos renino aktyvumas, nes nebelieka aldosterono neigiamos grįžamosios reakcijos;
- preparato vartojant nuolat, sumažėja bendras periferinis pasipriešinimas, pirmiausia raumenų ir inkstų kraujagyslių, bet druskų ir skysčių susikaupimo bei refleksinės tachikardijos neatsiranda.

Perindoprilio antihipertenzinis poveikis pasireiškia taip pat ir pacientams, kurių organizme yra maža ar normali renino koncentracija.

Perindoprilis veikia per savo aktyvų metabolitą perindoprilatą. Kiti jo metabolitai neaktyvūs.

Perindoprilis palengvina širdies darbą:

- išplėsdamas venas, tikriausiai dėl prostaglandinų metabolizmo pokyčių sumažina prieškrūvį;
- sumažindamas bendrą periferinį pasipriešinimą, sumažina pokrūvį.

Tyrimai su pacientais, sergančiais širdies nepakankamumu, parodė, kad:

- sumažėja kairiojo ir dešiniojo širdies skilvelių prisipildymo spaudimas;
- sumažėja bendras kraujagyslių pasipriešinimas;
- padidėja minutinis širdies tūris ir pagerėja širdies indeksas;
- sustiprėja vietinė kraujotaka raumenyse.

Taip pat pagerėja fizinio krūvio testo rezultatai.

Indapamidas

Indapamidas yra sulfonamido derivatas su indolo žiedu, farmakologiškai sietinas su tiazidų grupės diuretikais. Indapamidas sulaiko natrio reabsorbciją inkstuose, padidina natrio ir chloridų išskyrimą su šlapimu ir kiek mažiau didina kalio ir magnio išskyrimą, tuo pačiu padidėja šlapimo išskyrimas ir pasireiškia antihipertenzinis poveikis.

Farmakodinaminis poveikis

NOLITERAX

Pacientams, sergantiems hipertenzija, NOLITERAX sukelia nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį, mažindamas sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ir gulint, ir stovint.

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu aktyviai kontroliuojamo tyrimo PICXEL metu echokardiografiškai buvo įvertintas perindoprilio ir indapamido derinio poveikis kairiojo skilvelio hipertrofijai (KSH), palyginti su monoterapija enalaprilium.

PICXEL tyrimo metu hipertenzija sergantys pacientai su KSH (apibūdinta kaip kairiojo skilvelio masės indeksas (KSMI) vyrams $>120 \text{ g/m}^2$ ir $>100 \text{ g/m}^2$ moterims) buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes, iš kurių vienai buvo skiriama vartoti 2 mg perindoprilio tert-butilamino (tai atitinka 2,5 mg perindoprilio arginino) ir 0,625 mg indapamido, o kita grupė buvo gydoma enalaprilium po 10 mg vieną kartą per parą. Gydytas tęsėsi vienus metus. Atsižvelgiant į kraujospūdį dozė buvo didinama iki 8 mg perindoprilio tert-butilamino (tai atitinka 10 mg perindoprilio arginino) ir 2,5 mg indapamido arba iki 40 mg enalaprilio vieną kartą per parą. Tikrai 34 % pacientų tęsė gydymą 2 mg perindoprilio tert-butilamino (tai atitinka 2,5 mg perindoprilio arginino) kartu su 0,625 mg indapamido (palyginti su 20 %, kuriems buvo tęsiamas gydymas 10 mg enalaprilio).

Gydymo pabaigoje visoje atsitiktinai parinktų pacientų populiacijoje perindoprilio ir indapamido derinio grupėje KSMI sumažėjo pastebimai daugiau ($-10,1 \text{ g/m}^2$) negu enalaprilio grupėje ($-1,1 \text{ g/m}^2$). KSMI pokyčių skirtumas tarp grupių buvo $-8,3$ (95 % PI ($-11,5, -5,0$), $p < 0,0001$).

Geresnis poveikis KSMI pastebėtas vartojant dozę, kurią sudarė 8 mg perindoprilio (tai atitinka 10 mg perindoprilio arginino) ir 2,5 mg indapamido.

Atsitiktinai parinktų pacientų populiacijoje kraujospūdžio vidurkio skirtumai tarp grupių buvo atitinkamai sistolinio kraujospūdžio $-5,8 \text{ mmHG}$ (95 % PI ($-7,9, -3,7$), $p < 0,0001$), o diastolinio kraujospūdžio $-2,3 \text{ mmHG}$ (95 % PI ($-3,6, -0,9$), $p < 0,0004$) perindoprilio ir indapamido derinio grupės naudai.

Perindoprilis

Perindoprilis veiksmingas gydant visas hipertenzijos stadijas – lengvą, vidutinę ir sunkią. Sistolinis ir diastolinis arterinis kraujospūdis sumažėja ir stovint, ir gulint.

Išgėrus vieną dozę, stipriausias antihipertenzinis poveikis būna po 4–6 valandų, poveikis trunka 24 valandas.

Po 24 valandų išlieka vidutiniškai 80 % užblokuotas angiotenziną konvertuojantis fermentas.

Pacientų, kurie reaguoja į gydymą, kraujospūdis sunormalėja per vieną mėnesį ir toks išlieka, nepasireiškiant tachifilaksijai.

Nutraukus gydymą nebūna atoveiksmio reakcijos (kraujospūdžio padidėjimo).

Perindoprilis veikia plėsdamas kraujagysles ir atkuria pagrindinių arterinių kamienų elastingumą, ištaiso rezistentinių arterijų histomorfometrinius pokyčius ir sumažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Jei būtina, kartu vartojant tiazidinius diuretikus galima sukelti suminį sinerginį poveikį.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus derinys su tiazidiniu diuretikumu sumažina hipokalemijos riziką, kuri didesnė vartojant vien diuretiką.

Indapamidas

Vartojant vien indapamidą, antihipertenzinis jo poveikis išlieka 24 valandas. Šį poveikį sukelia tokios dozės, kurių diurezinis poveikis yra minimalus.

Indapamido antihipertenzinis poveikis yra tiesiogiai proporcingas arterijų elastingumo pagerėjimui ir bendro bei arteriolių periferinio kraujagyslinio pasipriešinimo sumažėjimui.

Indapamidas sumažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Kai viršijamos tiazidinių ir jiems giminingų diuretikų dozės, antihipertenzinis poveikis nebedidėja, o nepageidaujamas poveikis stiprėja toliau. Jei gydymas neveiksmingas, dozės didinti negalima.

Be to, hipertenzija sergantiems pacientams indapamidą vartojant trumpai, vidutinį laiką ir ilgai, pasirodė, kad indapamidas:

- neveikia lipidų metabolizmo: trigliceridų, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio;
- neveikia angliavandenių metabolizmo, net jei pacientai serga cukriniu diabetu ir hipertenzija.

Dvigubos renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokados klinikinių tyrimų duomenys

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (*ONTARGET* (angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ir *VA NEPHRON-D* (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų taikinių pažeida. *VA NEPHRON-D* tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiku, nes padidėjo nepageidaujama baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atveju

skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Vartojimas vaikams

Duomenų apie NOLITERAX vartojimą vaikams nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

NOLITERAX

Kartu vartojamo perindoprilio ir indapamido farmakokinetinės savybės nesikeičia, palyginti su farmakokinetika vartojant juos atskirai.

Perindoprilis

Absorbicija ir biologinis prieinamumas

Išgertas perindoprilis greitai absorbuojamas, ir didžiausia koncentracija kraujyje atsiranda per 1 valandą. Perindoprilio pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 1 valanda.

Maistas sumažina perindoprilio vartimą perindoprilatu ir biologinį prieinamumą, todėl perindoprilio arginino druska turi būti geriama vieną kartą per parą, ryte prieš valgį.

Pasiskirstymas

Nesujungto perindoprilato pasiskirstymo tūris vidutiniškai yra 0,2 l/kg. Prie plazmos baltymų prisijungia 20 % perindoprilato, daugiausia prie angiotenziną konvertuojančio fermento, bet tai priklauso nuo koncentracijos.

Biotransformacija

Perindoprilis yra provaistas. Dvidešimt septyni procentai išgertos perindoprilio dozės patenka į kraujotaką aktyvaus metabolito perindoprilato pavidalu. Be aktyvaus perindoprilato iš perindoprilio susidaro dar penki neaktyvūs metabolitai. Didžiausia perindoprilato koncentracija plazmoje pasiekama per 3–4 valandas.

Eliminacija

Perindoprilatas išskiriamas su šlapimu. Galutinis nesujungtos frakcijos pusinės eliminacijos periodas vidutiniškai yra 17 val., todėl pusiausvyros apykaitos koncentracija susidaro per 4 paras.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Įrodyta linijinė ekspozicijos plazmoje priklausomybė nuo perindoprilio dozės.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Senyvų žmonių ir pacientų, sergančių širdies ar inkstų nepakankamumu, organizme perindoprilato eliminacija yra mažesnė.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstų funkcijos nepakankamumo atvejais dozę reikia koreguoti, atsižvelgiant į inkstų funkcijos pažeidimo dydį (kreatinino klirensą).

Dializės atveju

Perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min.

Kepenų cirozė

Perindoprilio kinetika pakinta kepenų ciroze sergančių pacientų organizme: nepakitusio preparato kepenų klirensas sumažėja per pusę, tačiau perindoprilato susidaro toks pat kiekis, todėl dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Indapamidas

Absorbcija

Indapamidas greitai ir visas absorbuojamas iš virškinimo trakto.

Pasiskirstymas

Preparato išgėrus, didžiausia koncentracija žmogaus kraujo plazmoje susidaro maždaug per vieną valandą. Prie plazmos baltymų prisijungia 79 % indapamido.

Biotransformacija ir eliminacija

Pusinės eliminacijos laikas yra 14–24 val. (vidutiniškai 18 val.). Vartojant kartotines dozes, vaisto organizme nesikaupia. Šalinimas vyksta daugiausia su šlapimu (70 % dozės) ir išmatomis (22 %) neaktyvių metabolitų pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių inkstų funkcijos nepakankamumu, organizme farmakokinetika nekinta.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Perindoprilio ir indapamido derinio toksiškumas yra šiek tiek didesnis negu atskirai vartojamų jo komponentų. Neatrodė, kad toksinis poveikis žiurkių inkstams būtų stipresnis. Tačiau derinys sukėlė toksinį poveikį šunų virškinimo traktui ir toksinį poveikį darė vaikingoms žiurkėms, nesukeldamas teratogeninio poveikio.

Šis šalutinis nepageidaujamas poveikis pasireiškė naudojant dozes, gerokai viršijančias terapines.

Perindoprilis

Lėtinių geriamo preparato toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis metu nustatytas toksinis poveikis inkstams, tačiau pažeidimai buvo laikini.

In vitro ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio poveikio nepastebėta.

Toksikologinių reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis, pelėmis, triušiais ir beždžionėmis metu embriotoksinio ar teratogeninio poveikio nepastebėta. Tačiau angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai sukelia nepageidaujamą poveikį graužikų ir triušių vėlyvam vaisiaus vystymuisi, dėl to būna vaisiaus gaišimų ir įgimtų defektų, pvz., inkstų pažeidimai ir padažnėjęs peri bei postnatalinis gaišimas. Nei žiurkių patelių, nei žiurkių patinų vislumas nepakito.

Ilgalaikių tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis metu kancerogeninio poveikio nepastebėta.

Indapamidas

Įvairių rūšių gyvūnams sugirdant dozes, 40–8000 kartų didesnes už terapines, buvo pastebėtas diurezinio indapamido poveikio padidėjimas. Ūmaus toksiškumo tyrimų metu, indapamido leidžiant į veną ar į

pilvaplėvės ertmę, pagrindiniai apsinuodijimo simptomai priklausė nuo indapamido farmakologinio poveikio, t. y. buvo pastebėtas retas kvėpavimas ir periferinė vazodilatacija.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai neparodė embriotoksinio ar teratogeninio poveikio ir poveikio vislumui.

Tyrimai neparodė mutageninio ir kancerogeninio indapamido poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas (E470B)

Maltodekstrinas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Plėvelė

Glicerolis (E422)

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 6000

Magnio stearatas (E470B)

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Talpyklę laikyti sandarią, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

14, 20, 28, 30 ar 50 tablečių polipropileno tablečių talpyklėje su mažo tankio polietileno reduktoriumi ir mažo tankio polietileno kamščiu, kuriame yra balto sausiklio gelio.

Pakuotės dydis:

1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 ar 1 x 50 tablečių

2 x 28, 2 x 30, 2 x 50 tablečių

3 x 30 tablečių

10 x 50 tablečių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

N14 (N1x14) - LT/1/09/1547/001
N20 (N1x20) - LT/1/09/1547/002
N28 (N1x28) - LT/1/09/1547/003
N30 (N1x30) - LT/1/09/1547/004
N50 (N1x50) - LT/1/09/1547/005
N56 (N2x28) - LT/1/09/1547/006
N60 (N2x30) - LT/1/09/1547/007
N100 (N2x50) - LT/1/09/1547/008
N90 (N3x30) - LT/1/09/1547/009
N500 (N10x50) - LT/1/09/1547/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. gegužės 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. rugpjūčio 6 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>