

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,395 mg perindoprilio, atitinkančio 5 mg perindoprilio arginino, ir 1,25 mg indapamido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 71,33 mg laktozės monohidrato.  
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta, pailga, lazdelės formos plėvele dengta tabletė.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg plėvele dengtos tabletės skiriamos pirminės arterinės hipertenzijos gydymui suaugusiems pacientams, kuriems nepavyksta sureguliuoti kraujospūdį vienu perindoprilium.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Dozė yra viena Noliprel forte 5 mg/1,25 mg plėvele dengta tabletė vieną kartą per parą, ją geriau išgerti ryte prieš valgį.

Jei galima, rekomenduojama individualią dozę nustatyti titruojant atskirus komponentus. Noliprel forte 5 mg/1,25 mg plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos tada, kai kraujospūdis nepavyksta sureguliuoti su Noliprel 2,5 mg/0,625 mg dengtomis tabletėmis (jei tiekiamas). Jeigu kliniškai tikslinga, galima apsvarstyti galimybę nuo monoterapijos pereiti tiesiai prie gydymo Noliprel forte 5 mg/1,25 mg plėvele dengtomis tabletėmis.

#### Ypatingosios populiacijos

##### *Senyvi pacientai (žr. 4.4 skyrių)*

Pradėti gydyti senyvus pacientus galima tik įvertinus kraujospūdis atsaką į gydymą ir inkstų funkciją.

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių)*

Esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), gydyti šiuo vaistiniu preparatu negalima.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai (kreatinino klirensas 30–60 ml/min.), rekomenduojama pradėti gydymą atitinkamomis atskirų komponentų dozėmis.

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 60 ml/min. ar didesnis, dozės koreguoti nereikia.

Gydymo šiuo medikamentu metu reikia dažnai tirti kreatinino ir kalio koncentracijas kraujyje.

*Kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, vartoti šio vaisto negalima.

Esant vidutiniam kepenų funkcijos sutrikimui, dozės koreguoti nereikia.

*Vaikų populiacija*

Perindoprilio arginino / indapamido saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijoje dar neištirti.

Vaikams ir paaugliams Noliprel forte 5 mg/1,25 mg skirti negalima. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

*Su perindoprilium susijusios kontraindikacijos*

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kokiam kitam AKF inhibitoriui.
- Praeityje buvusi angioneurozinė edema (Kvinkės edema) gydant AKF inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).
- Įgimta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Noliprel forte 5 mg/1,25 mg negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, sergantiems cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija yra sutrikusi (GFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) (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).

*Su indapamidu susijusios kontraindikacijos*

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kokiam kitam sulfonamidui.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 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).

*Su Noliprel forte 5 mg/1,25 mg susijusios kontraindikacijos*

Padidėjęs jautrumas bet kuriai 6.1 skyriuje išvardytai pagalbinei medžiagai.

Kadangi nepakanka gydymo patirties, Noliprel forte 5 mg/1,25 mg negalima skirti:

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

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Specialūs įspėjimai

##### Bendri įspėjimai, susiję su perindoprilium ir indapamidu

##### *Litis*

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

##### Susiję su perindoprilium

##### *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 funkcijos 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.

##### *Kalį organizme sulaikantys vaistiniai preparatai, kalio papildai arba druskų papildai, kurių sudėtyje yra kalio*

Perindoprilium paprastai nerekomenduojama vartoti kartu su kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais ar druskų papildais, kuriuose yra kalio (žr. 4.5 skyrių).

##### *Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija*

Buvo pranešta, kad pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, pasireiškė neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija ir anemija. Neutropenija retai pasitaiko pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitų sunkinančių veiksnių. Ypač atsargiai perindoprilį reikia skirti vartoti pacientams, sergantiems kolagenozėmis, gydomiems imunosupresantais, alopurinoliu ar prokainamidu, arba jei yra keli iš šių paminėtų komplikuojančių veiksnių, 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, karščiavimą) (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, balso aparato ir (ar) gerklų angioneurozinės edemos 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 perindopriiliu ir taikyti atitinkamas stebėjimo bei gydymo priemones, kad angioneurozinės edemos simptomai visiškai išnyktų prieš pacientui išvykstant iš gydymo įstaigos. Aprašytais atvejais veido ir lūpų patinimas dažniausiai praeidavo negydomas, nors antihistamininiai preparatai padėjo palengvinti simptomus.

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

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

Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi su AKF inhibitorių 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 angioneurozinė edema. Tokiems pacientams skaudėdavo pilvą (su pykinimu ar vėmimu arba be jų); kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioneurozinės edemos, o C-1 esterazės aktyvumas buvo normalus. Angioneurozinė edema buvo diagnozuojama atliekant pilvo srities KT (kompiuterinę tomografiją), ultragarsinį tyrimą arba chirurginės operacijos metu, o simptomai praeidavo, nutraukus AKF inhibitorių vartojimą. Diferencijuojant pilvo skausmų priežastį 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).

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

#### *Anafilaktoidinės reakcijos desensibilizuojamojo gydymo metu*

Pranešama apie atskirus atvejus, kai pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, desensibilizuojamojo gydymo bičių ar vapsvų nuodais metu pasireiškė ilgai trunkanti gyvybei pavojinga anafilaktoidinė reakcija. AKF inhibitorius turi atsargiai vartoti alergiški pacientai, gydomi desensibilizacija, ir nevartoti tie, kuriems taikoma nuodų imunoterapija. Šių reakcijų galima išvengti, jeigu pacientai, kuriuos reikia gydyti AKF inhibitoriais ir desensibilizuoti, prieš pradėdami desensibilizaciją nevartos AKF inhibitorių mažiausiai 24 val.

#### *Anafilaktoidinės reakcijos 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 kiekvieną 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 arterinės 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*

Nėščių moterų pradėti gydyti AKF inhibitoriumi negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, perindoprilio vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### *Susiję su indapamidu*

##### *Hepatinė encefalopatija*

Esant sutrikusiai kepenų funkcijai, tiazidiniai bei panašiu poveikiu pasižymintys diuretikai gali sukelti hepatinę encefalopatiją. Tokiu atveju reikia tuoj pat nutraukti diuretikų vartojimą.

##### *Padidėjęs jautrumas šviesai*

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

#### *Atsargumo priemonės*

##### *Susiję su perindopriliu ir indapamidu*

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Gydymas kontraindikuotinas esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas < 30 ml/min.).

Tam tikrų arterine hipertenzija sergančių pacientų, kuriems prieš pradėdant gydyti aiškios inkstų pažaidos nebuvo, tačiau kraujo tyrimai rodo funkcinį inkstų nepakankamumą, gydymą reikia nutraukti. Jį galbūt galima bus atnaujinti vėliau mažesnėmis dozėmis arba tik vienu iš derinio komponentų.

Reikia dažniau tirti tokių pacientų kalio ir kreatinino kiekius – 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 esant inkstų nepakankamumui, įskaitant inkstų arterijos stenozę.

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

#### *Hipotenzija ir skysčių bei elektrolitų trūkumas*

Staigios hipotenzijos pavojus atsiranda, jei ligoniui jau yra natrio trūkumas (ypač sergantiems inkstų arterijų stenoze). Todėl reikia atlikti sisteminius tyrimus ir stebėti, ar neatsiranda skysčių ir elektrolitų trūkumo simptomų, ypač jei atsiranda vėmimas ar viduriavimas.

Tokiems pacientams reikia reguliariai tirti plazmos elektrolitų kiekį.

Esant didelei hipotenzijai gali prireikti į veną infuzijos būdu leisti fiziologinį tirpalą.

Laikina hipotenzija nėra kontraindikacija tęsti gydymą. Atstačius pakankamą kraujo kiekį ir kraujospūdį, vėl galima pradėti gydymą mažesne doze arba vienu komponentu.

#### *Kalio kiekis*

Perindoprilio derinys su indapamidu neapsaugo nuo hipokalemijos atsiradimo, ypač pacientų, sergančių diabetu ar inkstų nepakankamumu. Gydant šiuo medikamentu, kaip ir kitais antihipertenzinių preparatais turinčiais diuretikais, reikia reguliariai tikrinti kalio kiekį kraujyje.

#### *Pagalbinės medžiagos*

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg negalima skirti pacientams, kuriems yra retas įgimtas galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės trūkumas ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### *Atsargumo priemonės, skirtos perindopriiliui*

##### *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 angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių skyrimui vis dar reikia teikti pirmenybę, tolesnis gydymas svarstytinas.

##### *Vaikų populiacija*

Nėra nustatyta, ar perindoprilis arba jo derinys su kitais preparatais yra toleruojamas ir efektyvus vaikams bei paaugliams.

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

Buvo pastebėtas didelis renino-angiotenzino-aldosterono sistemos stimuliavimas, ypač labai sumažėjus skysčių ir elektrolitų (griežta bedruskė dieta ar ilgas gydymas diuretikais) pacientams, kurių kraujospūdis iš pradžių buvo žemas, inkstų arterijų stenozės atvejais, esant staziniam širdies nepakankamumui ar kepenų cirozei su patinimais ir ascitu.

Todėl šios sistemos užblokavimas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais gali, ypač pirmą kartą juos vartojant ar per pirmąsias dvi gydymo savaites, staigiai sumažinti kraujospūdį ir (ar) padidinti plazmoje kreatinino kiekį, rodantį funkcinį inkstų nepakankamumą.

Kartais tai gali įvykti staiga, nors tai 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. Pradinė dozė vėliau koreguojama pagal kraujospūdžio pokyčius, ypač tais atvejais, kai yra skysčių ir elektrolitų trūkumas, norint išvengti staigios hipotenzijos.

### *Aterosklerozė*

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

### *Renovaskulinė 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.

Jei Noliprel forte 5 mg/1,25 mg paskirtas pacientams, kuriems yra ar įtariama inkstų arterijų stenozė, gydymą reikia pradėti ligoninėje maža doze, sekant inkstų funkciją ir kalio kiekį, nes kai kuriems pacientams pasireiškė funkcinis inkstų nepakankamumas, kuris praėjo, nutraukus gydymą.

### *Širdies nepakankamumas, sunkus širdies nepakankamumas*

Pacientus, sergančius sunkiu širdies nepakankamumu (IV laipsnio), pradėti gydyti reikia prižiūrint gydytojui ir mažesne pradine doze. Pacientams, sergantiems širdies vainikinės kraujotakos nepakankamumu ir gydomiems beta adrenoreceptorių blokatoriais, jų nereikia nutraukti – AKF inhibitorius paskirti vartoti kartu su beta blokatoriais.

### *Pacientai, sergantys cukriniu diabetu*

Nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu sergančių pacientų (savaiminis polinkis atsirasti didesnėms kalio koncentracijoms) gydymą pradėti reikia prižiūrint gydytojui ir reikia vartoti mažesnę pradinę dozę. Reikia atidžiai matuoti gliukozės koncentracijas diabetu sergančių pacientų, anksčiau gydytų geriamaisiais vaistais 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 arterine hipertenzija sergančių pacientų organizme dažniau būna mažiau renino.

### *Operacijos, anestezija*

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

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

### *Aortos ar mitralinė stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija*

AKF inhibitorius turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra kraujo ištekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija.

### *Kepenų nepakankamumas*

Retai AKF inhibitoriai siejami su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ir progresuoja iki žaibiškos kepenų nekrozės ir (kartais) mirties. Šio sindromo mechanizmas nežinomas. Jei pacientams, gydomiems

AKF inhibitoriais, atsiranda gelta ar labai padidėja kepenų fermentų kiekis, 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, lydinčios būklės, ypač dehidratacija, ūminis širdies nepakankamumas, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį organizme sulaikantys diuretikai (pvz.: spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas, amiloridas), kalio papildai ar druskų papildai, kuriuose yra kalio, bei kiti vaistiniai preparatai, galintys padidinti kalio kiekį kraujyje (pvz., heparino preparatai, kotrimoksazolas, kuris dar vadinamas trimetoprimu / sulfametoksazolu, kiti AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, 3 g ar didesnės acetilsalicilo rūgšties paros dozės, neselektyvieji NVNU, imunosupresantai [pvz., ciklosporinas ar takrolimuzas], trimetoprimas). Kalio papildų, kalį organizme sulaikančių diuretikų ar druskos 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).

#### *Atsargumo priemonės, skirtos indapamidui*

##### *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 būtina reguliariai jas matuoti. Dažniau reikia matuoti vyresniems ir kepenų ciroze sergantiems pacientams (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius). 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. Hipokalemijos (< 3,4 mmol/l) pasireiškimo riziką reikia užkirsti kai kurių didelės rizikos grupių pacientams: vyresniems ir/ar blogai besimaitinantiems, nesvarbu, ar jie yra gydomi keliais vaistais ar ne, ligoniams, sergantiems kepenų ciroze su ascitu ir patinimais, koronarine širdies liga ar širdies nepakankamumu. Šiais atvejais hipokalemija sustiprina širdies glikozidų toksinį poveikį ir atsiranda širdies ritmo sutrikimų pavojus.

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 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 nedaug ir laikinai padidėti kalcio kiekis. Gerokai padidėjęs kalcio kiekis gali būti susijęs su nediagnozuota hiperparatiroze. Tokiais atvejais prieš priešskydinės liaukos veiklos tyrimą gydymą reikia nutraukti.

#### *Gliukozė kraujyje*

Gliukozės kiekį kraujyje svarbu stebėti, jeigu sergama cukriniu diabetu, ypač jei nustatytas mažas kalio kiekis.

#### *Šlapimo rūgštis*

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

#### *Inkstų funkcija ir diuretikai*

Tiazidiniai ir į juos panašūs diuretikai yra visiškai veiksmingi tik tada, kai inkstų funkcija yra normali ar tik šiek tiek sutrikusi (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:

Kreatinino klirensas (Cl<sub>cr</sub>) = (140 - amžius) x kūno svoris/0,814 x kreatinino koncentracija plazmoje.

Amžius, išreikštas metais, kūno svoris – kilogramais, kreatinino koncentracija plazmoje – mikromoliais/l.

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

Gydymo pradžioje dėl skysčių ir natrio netekimo atsiradus hipovolemijai, sumažėja glomerulų filtracija. Tai gali lemti šlapalo ir kreatinino kiekio padidėjimą kraujyje. Pacientams, kurių inkstų funkcija normali, laikinas inkstų funkcijos nepakankamumas nepageidaujamų pasekmių nelemia, tačiau prieš pradėdant gydyti buvęs inkstų funkcijos sutrikimas gali pablogėti.

#### *Sportininkai*

Sportininkai turi žinoti, kad šio preparato veiklioji medžiaga gali sukelti 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**

### *Bendra perindoprilio ir indapamido*

#### *Nerekomenduojama vartoti kartu*

Ličio preparatai. Kartu vartojant ličių 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 matuoti 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 dozes).** AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgšties dozėmis nuo uždegimo, COX2 inhibitoriais ir neselektyviaisiais NVNU), gali sumažėti jų kraujospūdį mažinantis poveikis. Kartu vartojant AKF inhibitorius ir NVNU gali padidėti inkstų funkcijos pablogėjimo pavojus, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo galimybę, ir padidėti kalio kiekis serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir anksčiau buvo bloga. Skirti vartoti šį derinį reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientai turi gerti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia patikrinti gydymo pradžioje ir reguliariai stebėti gydymo metu.

#### Vartoti kartu reikia atsargiai

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

#### Būdinga perindoprilui

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 sukeltantys 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 (pvz., ciklosporinas ar takrolimuzas), trimetoprimas. Kartu vartojami šie vaistiniai preparatai didina hiperkalemijos riziką.

#### Vartoti kartu kontraindikuotina (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 perindopriliumi negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### Vartoti kartu nerekomenduojama

- 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. Nepageidaujamo poveikio, 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 (pvz., triamterenas, amiloridas), kalio druskos. Hiperkalemija (gali būti mirtina), ypač jeigu kartu yra inkstų funkcijos sutrikimas (papildomas kalio koncentracijų padidėjimas). Pirmiau nurodytų vaistų vartoti kartu su perindoprilium 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 vartojimą širdies nepakankamumui gydyti žr. skyriuje „Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių“.

#### Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių

- Vaistiniai preparatai 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 pradėdant 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 pradėdant 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).
- Kalį organizme sulaikantys diuretikai (eplerenonas, spironolaktonas). Vartojant nuo 12,5 mg iki 50 mg eplerenono ar spironolaktono paros 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 pradėdant vartoti kartu, reikia įsitikinti, 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 ir kitokiais nitratais ar kitokiais vazodilatoriais, kraujospūdis gali dar labiau sumažėti.
- Alopurinolis, citostatikai, imunosupresantai, sisteminio poveikio kortikosteroidai ar prokainamidas. 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) ir AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, retais atvejais atsirado ūminių nitritoidinių reakcijų, pasireiškiančių veido paraudimu, pykinimu, vėmimu ir hipotenzija.

#### *Būdinga indapamidui*

##### *Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių*

- Vaistiniai preparatai, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją (torsades de pointes). Kadangi yra hipokalemijos rizika, indapamidas turi būti atsargiai skiriamas su vaistais, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją. 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, sultopridas, 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. Būtina koreguoti sumažėjusį kalio kiekį, sekti QT intervalą.
- Vaistiniai preparatai, mažinantys kalio kiekį. Amfotericinas B (į veną leidžiami preparatai), gliukokortikoidai ir mineralkortikoidai (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. Mažos kalio koncentracijos 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 dėl galimo funkcinio inkstų nepakankamumo, atsiradusio dėl diuretikų ir ypač kilpinių diuretikų vartojimo. Nevartoti metformino, kai kreatinino koncentracijos plazmoje viršija 15 mg/l (135 mikromoliai/l) vyrams ir 12 mg/l (110 mikromoliai/l) moterims.
- Jodo turintys kontrastiniai preparatai. Diuretikų sukeltos dehidracijos atvejais padidėja ūmaus inkstų nepakankamumo rizika, ypač tada, kai vartojamos didelės dozės jodo turinčių kontrastinių preparatų. Prieš skiriant tokius preparatus, 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 atskirų šio sudėtinio preparato ingredientų poveikį nėštumui ir žindymui, Noliprel forte 5 mg/1,25 mg nerekomenduojama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Noliprel forte 5 mg/1,25 mg negalima vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais.

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg vartoti žindymo metu negalima. Reikia nuspręsti, ar nustoti žindyti, ar nustoti vartoti Noliprel forte 5 mg/1,25 mg, atsižvelgiant į tai, kiek svarbus yra šis gydymas motinai.

#### Nėštumas

##### Perindoprilis

Pirmuoju nėštumo trimestru AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AKF inhibitorių, reikia ultragarsu sekti vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AKF inhibitorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### Indapamidas

Duomenų apie indapamido vartojimą moterims nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Ilgalaikis tiazidų poveikis 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

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg kontraindikuotinas žindymo laikotarpiu.

### Perindoprilis

Kadangi nėra informacijos apie perindoprilio vartojimą žindymo metu, jo vartoti nerekomenduojama ir reikia jį pakeisti alternatyviu gydymu saugesniais vaistais žindymo metu, ypač maitinant naujagimius ar neišnešiotus kūdikius.

### Indapamidas

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

Indapamidas yra labai panašus į tiazidinius diuretikus, kurių vartojimas žindymo laikotarpiu yra siejamas su pieno išsiskyrimo 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 Noliprel forte 5 mg/1,25 mg*

Abi veikliosios medžiagos, atskirai ar Noliprel forte 5 mg/1,25 mg derinys, neveikia pastabumo, 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, aldosterono sistemą ir kiek sumažina indapamido sukeltą kalio išsiskyrimą. Keturiems procentams pacientų, gydytų Noliprel forte 5 mg/1,25 mg, 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 *	-
	Apalpinimas	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 džūvimas	Nedažnas	Retas
	Pankreatitas	Labai retas	Labai retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų 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](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

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

### Gydymas

Pirmosios pagalbos priemonės yra skubus preparato pašalinimas plaunant skrandį ir/ar skiriant aktyvintą anglį, po to reikia atstatyti skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą specializuotuose centruose.

Jei atsiranda didelė hipotenzija, ligonį reikia paguldyti ant nugaros taip, kad galva būtų žemiau. Jei reikia, galima į veną infuzuoti 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.

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg yra perindoprilio arginino druska, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus derinys su indapamidu, chlorosulfamoilo diuretiku. Preparato farmakologinės savybės priklauso nuo kiekvieno atskiro komponento ir nuo jų derinio suminio sinergetinio poveikio.

### Veikimo mechanizmas

### Noliprel forte 5 mg/1,25 mg

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg poveikis yra suminis abiejų komponentų antihipertenzinio poveikio sinergizmas.

### 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 perindoprilio poveikio:

- sumažėja aldosterono sekrecija;
- padidėja plazmos renino aktyvumas, nes nebelieka aldosterono neigiamos grįžtamosios 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 sumažina 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 širdies išstumiamo kraujo tūris ir pagerėja širdies indeksas;
- padidėja vietinė kraujotaka raumenyse.

Fizinio krūvio testo rezultatai taip pat pagerėja.

### Indapamidas

Indapamidas yra sulfonamidas 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

#### Noliprel forte 5 mg/1,25 mg

Ligoniams, sergantiems arterine hipertenzija, Noliprel forte 5 mg/1,25 mg nepriklausomai nuo amžiaus sukelia nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį, mažindamas sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ir gulint, ir stovint. Šis antihipertenzinis poveikis trunka 24 valandas. Kraujospūdžio sumažėjimas pasireiškia greičiau negu per vieną mėnesį ir nėra susijęs su tachifilaksija; nutraukus gydymą nebūna atoveiksmio reakcijos. Klinikinių tyrimų metu kartu vartojant perindoprilį ir indapamidą pasireiškė sinergetinio pobūdžio antihipertenzinis poveikis, palyginti su atskirai vartojamu kiekvienu preparatu.

Mažos dozės derinio Noliprel forte 5 mg/1,25 mg poveikis kardiovaskuliniam sergamumui ir mirštamumui nebuvo tirtas.

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 arterine 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 buvo pasiektas vartojant perindoprilį ir indapamidą didesnėmis dozėmis nei Noliprel 2,5 mg/0,625 mg ir Noliprel forte 5 mg/1,25 mg.

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 arterinės 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.

24-ąją valandą 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 tiazidinių diuretikų, galima sukelti suminį sinergetinį poveikį.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus derinys su tiazidiniu diuretiku 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 tiesiogiai proporcingas arterijų prisiderinimo 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, skiriant indapamidą arterine hipertenzija sergantiems pacientams trumpai, vidutinį laiką ir ilgai, pasirodė, kad indapamidas:

- neveikia lipidų metabolizmo: trigliceridų, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio;
- neveikia angliavandenių metabolizmo, net pacientams, sergantiems diabetu ir arterine hipertenzija.

### Dviguba renino, angiotenzino, 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 laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų 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 Noliprel forte vartojimą vaikams nėra.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

*Noliprel 5 mg/1,25 mg*

Kartu vartojant perindoprilį ir indapamidą jų farmakokinetinės savybės nesikeičia, palyginti su farmakokinetika vartojant juos atskirai.

### *Perindoprilis*

#### Absorbicija ir biologinis prieinamumas

Išgėrus perindoprilio jis 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 argininas turi būti geriamas 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 nusistovi per 4 dienas.

#### 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*

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

##### *Dializės atveju*

Perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min.

##### *Kepenų cirozė*

Perindoprilio kinetika pakinta pacientų, sergančių kepenų ciroze, 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. Preparato išgėrus, didžiausia koncentracija žmogaus kraujo plazmoje atsiranda maždaug per vieną valandą.

### Pasiskirstymas

Prie plazmos baltymų prisijungia 79 % indapamido.

### Biotransformacija ir eliminacija

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

### Ypatingosios populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu, organizme farmakokinetika nekinta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Noliprel forte 5 mg/1,25 mg toksiškumas 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, atrodo, kad stipresnį toksinį poveikį darė motininėms žiurkėms (palyginti su perindoprilium).

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

Ikiklinikiniai tyrimai, atlikti atskirai su perindoprilium ir indapamidu neparodė genotoksinio ar karcinogeninio poveikio. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai neparodė embriotoksinio ar teratogeninio poveikio ir poveikio vislumui.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### *Tabletės branduolys*

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas (E470B)

Maltodekstrinas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

#### *Tabletės plėvelė*

Glicerolis (E422)

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis 6000

Magnio stearatas (E470B)

Titano dioksidas (E171)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Tablečių talpyklę laikyti sandariai, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

14, 20, 28, 30 ar 50 tablečių polipropileno baltoje tablečių talpyklėje su mažo tankio polietileno reduktoriais ir mažo tankio polietileno matiniu baltu kamščiu, kuriame yra baltas sausiklio gelis.

Pakuotės dydžiai: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 30 ar 1 x 50 tablečių;

1 x 28, 2 x 28, 2 x 30 ar 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 - LT/1/07/0668/001

N20 - LT/1/07/0668/002

N28 - LT/1/07/0668/003

N30 - LT/1/07/0668/004

N50 - LT/1/07/0668/005

N56 - LT/1/07/0668/006

N60 - LT/1/07/0668/007

N90 - LT/1/07/0668/008

N100 - LT/1/07/0668/009

N500 - LT/1/07/0668/010

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**



Registravimo data 2007 m. kovo 1 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. birželio 4 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/>