

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NOLITERAX 10 mg/2,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 6,79 mg perindoprila (*perindoprilum*), kas atbilst 10 mg perindoprila arginīna (*perindoprili argininum*), un 2,5 mg indapamīda (*indapamidum*).

Palīgviela: laktozes monohidrāts

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta, apaļa apvalkotā tablete.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

NOLITERAX indicēts par aizvietojošo terapiju esenciālas hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kuru stāvoklis jau tiek kontrolēts ar kombinētu perindoprila un indampamīda lietošanu atbilstošā devā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Viena NOLITERAX tablete dienā vienā devā, ieteicams no rīta un pirms maltītes.

Gados vecāki cilvēki (skatīt apakšpunktu 4.4)

Gados vecākiem pacientiem kreatinīna līmenis plazmā jāpielāgo vecumam, ķermeņa masai un dzimumam. Gados vecākus pacientus var ārstēt, ja nieru darbība ir normāla un pēc asinsspiediena atbildes reakcijas novērtēšanas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Smagu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss mazāks par 60 ml/min) terapija ir kontrindicēta.

Parastā medicīniskā uzraudzība ietver biežu kreatinīna un kālija līmeņa kontroli.

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

Smagu aknu darbības traucējumu gadījumā terapija ir kontrindicēta.

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

Bērni un pusaudži

NOLITERAX nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo perindoprila efektivitāte un panesamība bērniem un pusaudžiem nav noskaidrota ne monoterapijā, ne kombinētā terapijā.

4.3 Kontrindikācijas

Saistītas ar perindoprilu:

- Paaugstināta jutība pret perindoprilu vai jebkuru citu AKE inhibitoru
- Ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju saistīta angioneirotiskā tūska (Kvinkes tūska) anamnēzē
- Pārmantota/idiopātiska angioneirotiskā tūska
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.6)

Saistītas ar indapamīdu:

- Paaugstināta jutība pret indapamīdu vai jebkuru citu sulfonamīdu grupas līdzekli
- Aknu encefalopātija
- Smagi aknu darbības traucējumi
- Hipokaliēmija
- Parasti šīs zāles nav ieteicams lietot kombinācijā ar zālēm, kas nav antiaritmiski līdzekļi, bet spēj izraisīt *torsades de pointes* (skatīt apakšpunktu 4.5)
- Zīdīšanas periods (skatīt apakšpunktu 4.6).

Saistītas ar NOLITERAX:

-Paaugstināta jutība pret jebkuru no palīgvielām

- Smagi un vidēji smagi aknu darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss mazāks par 60 ml/min)

Tā kā nav pietiekamas terapeitiskas pieredzes, NOLITERAX nedrīkst lietot

- pacientiem, kam tiek veikta dialīze,
- pacientiem ar neārstētu dekompensētu sirds mazspēju.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši brīdinājumi

Perindoprilam un indapamīdam kopīgi:

Litijs:

Kombinēta litija un perindoprila un indapamīda kombinācijas lietošana parasti nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Saistīti ar perindoprilu:

Neitropēnija/agranulocitoze:

Ziņots par neitropēniju/agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus. Pacientiem ar normālu nieru darbību un bez citām komplikācijām neitropēnija rodas reti. Perindoprilu jālieto ar ārkārtēju piesardzību pacientiem ar kolagenozi, veicot terapiju ar imūnsupresantiem, alopurinolu vai prokaīnamīdu vai ar šo faktoru kombināciju, īpaši, ja pacientam ir traucēta nieru darbība. Dažiem no šiem pacientiem attīstījās nopietnas infekcijas, kam dažos gadījumos nebija atbildes reakcijas pret intensīvu antibiotiku terapiju. Ja šādiem pacientiem lieto perindoprilu, ieteicams periodiski pārbaudīt balto asins šūnu skaitu un pacientam jāliek ziņot par jebkādam infekcijas pazīmēm (piemēram, sāpošu kaklu, drudzi).

Paaugstināta jutība/angioneirotiskā tūska:

Retos gadījumos pacientiem, kas ārstēti ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, tai skaitā perindoprilu, radusies sejas, ekstremitāšu, lūpu, mēles, uzbalseņa un/vai balsenes angioneirotiska tūska. Tā var rasties jebkurā ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos

perindoprila lietošanu uzreiz jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša uzraudzība, lai pārliedzinātos par pilnīgu simptomu izzušanu pirms pacienta došanās prom. Gadījumos, kad tūska skar seju un lūpas, tā parasti izzūd bez ārstēšanas, lai arī simptomu mazināšanai var lietot prethistamīna līdzekļus.

Angioneirotiskā tūska, kas saistīta ar balsenes tūsku, var būt letāla. Ja angioneirotiska tūska, kas attīstās mēlē, uzbalsenī vai balsenē rada elpceļu obstrukciju nekavējoties jāsāk atbilstoša terapija, kas var ietvert epinefrīna šķīduma 1:1000 (0,3 ml – 0,5 ml) zemādas injekciju un/vai pasākumus, kas nodrošina brīvus elpceļus.

Ziņots, ka melnās rases pacientiem, kas lieto ACE inhibitorus, biežāk radās angioneirotiska tūska nekā pārējiem.

Pacientiem, kam anamnēzē ir ar ACE inhibitoru lietošanu nesaistīta angioneirotiska tūska, var būt palielināts angioneirotiskas tūskas risks, lietojot ACE inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.3).

Reti ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar ACE inhibitoriem, bijusi zarnu angioneirotiska tūska. Šiem pacientiem bija sāpes vēderā (ar sliktu dūšu vai vemšanu vai bez tās); dažos gadījumos iepriekš nebija sejas angioneirotiskas tūskas un C-1 esterāzes līmenis bija normāls. Angioneirotisku tūsku diagnosticēja, veicot vēdera DT izmeklēšanu vai ultrasonogrāfiju, vai ķirurģisku operāciju, un simptomi izzuda pēc ACE inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Zarnu angioneirotisku tūsku jāiekļauj pacientu, kas lieto ACE inhibitorus un kam ir sāpes vēderā, diferenciāldiagnozē.

Anafilaktoīdas reakcijas desensibilizācijas laikā:

Saņemti atsevišķi ziņojumi par pacientiem ar ilgstošām, dzīvībai bīstamām anafilaktoīdām reakcijām, lietojot ACE inhibitorus desensibilizācijas terapijas laikā ar plēvspārņu (bišu, lapseņu) indi. ACE inhibitori piesardzīgi jālieto alerģiskiem pacientiem, kam veikta desensibilizācijas terapija, un no tiem jāizvairās pacientiem, kam tiek veikta imūnterapija ar indi. Taču pacientiem, kuriem ir nepieciešama gan ACE inhibitoru lietošana, gan desensibilizācija, no šādām reakcijām var izvairīties, uz laiku pārtraucot ACE inhibitora lietošanu vismaz 24 stundas pirms terapijas.

Anafilaktoīdas reakcijas ZBL aferēzes laikā:

Reti pacientiem, kuri lieto ACE inhibitorus zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes ar dekstrāna sulfātu laikā bija dzīvību apdraudošas anafilaktoīdas reakcijas. No šādām reakcijām var izvairīties, īslaicīgi pārtraucot ACE inhibitoru terapiju pirms katras aferēzes procedūras.

Pacienti, kam veic hemodialīzi:

Pacientiem, kuriem veica dialīzi ar augstas caurlaidības membrānām (piemēram, AN 69®) un kuri vienlaicīgi tika ārstēti ar ACE inhibitoru, tika ziņots par anafilaktoīdām reakcijām. Šiem pacientiem jālieto cita veida dialīzes membrānu vai citas grupas antihipertensīvas zāles.

Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi, kālija sāļi:

Perindoprila un kāliju saudzējošo diurētisko līdzekļu, kālija sāļu kombinācija parasti nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Grūtniecība un zīdīšana:

ACE inhibitoru lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Ja vien ACE terapijas turpināšana netiek uzskatīta par būtisku, pacientēm, plānojot grūtniecību, jāsāk alternatīva antihipertensīva ārstēšana ar noskaidrotu drošumu lietošanai grūtniecības laikā. Ja diagnosticēta grūtniecība, ārstēšanu ar ACE inhibitoriem tūlīt jāpārtrauc, un, ja tas nepieciešams, jāsāk alternatīva ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.6).

Zīdīšanas laikā perindoprila lietošana nav ieteicama.

Saistīti ar indapamīdu:

Aknu darbības traucējumu gadījumā tiazīda grupas un tiem radnieciskie diurētiskie līdzekļi var izraisīt aknu encefalopātiju. Šādā gadījumā nekavējoties jāpārtrauc diurētiskā līdzekļa lietošana.

Fotosensitivitāte:

Ziņots par fotosensitivitātes reakcijas gadījumiem, lietojot tiazīdus un tiazīdiem līdzīgus diurētiskus līdzekļus (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja fotosensitivitātes reakcija rodas ārstēšanas laikā, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja atkārtota diurētiska līdzekļa lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, ieteicams aizsargāt atklātos ādas apvidus no saules vai mākslīgā UVA starojuma.

Piesardzība lietošanāPerindoprilam un indapamīdam kopīga:Nieru darbības traucējumi:

Smagu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) terapija ir kontrindicēta.

Dažiem pacientiem ar hipertensiju, kuriem iepriekš nebija nieru bojājumu un nieru asins testos konstatēta funkcionāla nieru mazspēja, terapija jāpārtrauc un, iespējams, jāatsāk vai nu ar mazu devu, vai arī tikai ar vienu preparāta sastāvdaļu.

Šādiem pacientiem parastā medicīniskā uzraudzība ietver biežu kālija un kreatinīna līmeņa kontroli, kas jāveic divas nedēļas pēc ārstēšanas un tad ik pēc diviem mēnešiem stabilas ārstēšanas periodā. Nieru mazspēja radusies galvenokārt pacientiem ar smagu sirds mazspēju vai iepriekš esošu nieru mazspēju, ieskaitot arī nieru artērijas stenozī.

Šo zāļu lietošana parasti nav ieteicama abpusējas nieru artērijas stenozes vai vienas funkcionējošas nieres gadījumā.

Hipotensija un ūdens un elektrolītu deficīts:

Iepriekš pastāvoša nātrija deficīta (īpaši pacientiem ar nieru artērijas stenozī) gadījumā pastāv pēkšņas hipotensijas risks. Tādēļ sistemātiski jāuzrauga ūdens un elektrolītu deficīta klīniskās pazīmes, kas īpaši var rasties pēc caurejas vai vemšanas epizodēm. Šādiem pacientiem jāveic regulāra elektrolītu līmeņa kontrole plazmā.

Izteiktas hipotensijas gadījumā var būt nepieciešama izotoniska sāls šķīduma ievadīšana intravenozā infūzijā.

Īslaicīga hipotensija nav kontrindikācija terapijas turpināšanai. Pēc asins tilpuma atjaunošanās un asinsspiediena normalizēšanās terapiju var turpināt vai nu ar samazinātu devu, vai arī tikai ar vienu preparāta sastāvdaļu.

Kālija līmenis:

Perindoprila un indapamīda kombinācija nenovērš hipokaliēmijas iespēju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu vai nieru mazspēju. Tāpat kā jebkura diurētiku saturoša antihipertensīva līdzekļa lietošanas gadījumā jāveic regulāra kālija līmeņa kontrole plazmā.

Palīgvielas:

NOLITERAX nedrīkst lietot pacienti ar retu pārmantotu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Saistīta ar perindoprilu:Klepus:

Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru lietošanas laikā saņemti ziņojumi par sausu klepu. Tam raksturīga pastāvība un izzušana, pārtraucot līdzekļa lietošanu. Šāda simptoma

rašanās gadījumā jāapsver jātrogēna etioloģija. Ja vēl arvien nepieciešama angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitora ordinēšana, jāapsver terapijas turpināšana.

Bērni un pusaudži:

Perindoprila efektivitāte un panesamība bērniem un pusaudžiem nav noskaidrota monoterapijā, vai kombinācijā.

Arteriālas hipotensijas un/vai nieru mazspējas risks (sirds mazspējas, ūdens un elektrolītu deficīta gadījumā u.c.):

Pacientiem ar sākotnēji zemu asinsspiedienu, nieru artērijas stenozi, sastrēguma sirds mazspēju vai cirozi ar tūsku un ascītu, īpaši tad, ja ir ievērojams ūdens un elektrolītu deficīts (stingra bezsāls diēta vai ilgstoša terapija ar diurētiskiem līdzekļiem), novērota izteikta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas stimulēšana.

Tādēļ šīs sistēmas bloķēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, īpaši pirmajā lietošanas reizē un pirmo divu terapijas nedēļu laikā, var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos un/vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanos plazmā, kas liecina par funkcionālu nieru mazspēju. Dažkārt, lai arī retos gadījumos, šī parādība var sākties akūti ar dažādu sākšanās laiku.

Šādos gadījumos terapija jāsāk ar mazāku devu, kas pakāpeniski jāpalielina.

Gados vecāki cilvēki:

Pirms terapijas sākšanas jāpārbauda nieru darbība un kālija līmenis. Devu pakāpeniski pielāgo atkarībā no asinsspiediena atbildes reakcijas, īpaši ūdens un elektrolītu deficīta gadījumā, lai izvairītos no pēkšņas hipotensijas sākuma.

Pacienti ar zināmu aterosklerozi:

Hipotensijas risks ir visiem pacientiem, taču īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai cerebrālās asinsrites mazspēju un terapija jāsāk ar mazu devu.

Renovaskulāra hipertensija:

Renovaskulāras hipertensijas ārstēšana ir revaskularizācija. Taču angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru lietošanai var būt labvēlīga ietekme pacientiem, kam ir renovaskulāra hipertensija un kas gaida korektīvu ķirurģisko procedūru, kā arī gadījumā, ja šāda procedūra nav iespējama.

Ārstēšana ar NOLITERAX nav piemērota pacientiem ar zināmu vai iespējamu nieru artērijas stenozi, jo terapija jāsāk slimnīcā ar mazāku devu nekā NOLOTERAX.

Citas riska grupas:

Pacientiem ar smagu sirds mazspēju (IV. pakāpe), kā arī pacientiem ar insulīnatkarīgu cukura diabētu (spontāna kālija līmeņa paaugstināšanās tendence) terapija ar NOLITERAX nav piemērota, jo ārstēšanu jāsāk medicīniskā uzraudzībā ar mazinātu sākumdevu. Pacientiem ar hipertensiju un koronāro asinsvadu mazspēju nedrīkst pārtraukt terapiju ar beta-blokatoriem: AKE inhibitors jāpievieno terapijai ar beta-blokatoru.

Pacienti ar cukura diabētu:

Pacientiem ar cukura diabētu, kas iepriekš ārstēti ar perorālām pret diabēta zālēm vai insulīnu, stingri jākontrolē glikozes līmenis asinīs pirmajā AKE inhibitora lietošanas mēnesī.

Etniskas atšķirības:

Tāpat kā citi angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori perindoprils noteikti mazākā mērā samazina asinsspiedienu melnās rases cilvēkiem nekā pārējiem, iespējams, tādēļ, ka melnās rases cilvēkiem ar hipertensiju biežāk ir mazāks renīna līmenis.

Ķirurģiskas operācijas/narkoze:

Angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori var izraisīt hipotensiju narkozes gadījumā, īpaši, ja tiek lietots narkozes līdzeklis, kas spēj pazemināt asinsspiedienu.

Tādēļ, ja vien tas iespējams, ieteicams pārtraukt terapiju ar ilgstošas darbības angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoriem, piemēram, perindoprilu, vienu dienu pirms ķirurģiskās operācijas.

Aortas vai mitrālā vārstuļa stenoze / hipertrofiska kardiomiopātija:

AKE inhibitori piesardzīgi jālieto pacientiem ar kreisā kambara izsviedes trakta obstrukciju.

Aknu mazspēja:

Retos gadījumos AKE inhibitori saistīti ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz zibensveida aknu nekrozei un (dažkārt) nāvei. Šī sindroma mehānisms nav izprasts. AKE inhibitorus lietojošiem pacientiem, kam rodas dzelte vai izteikta aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās, jāpārtrauc AKE inhibitora lietošana un jāsaņem atbilstoša medicīniskā uzraudzība (skatīt apakšpunktu 4.8).

Hiperkaliēmija:

Dažiem AKE inhibitorus, tai skaitā perindoprilu, lietojušiem pacientiem paaugstinājies kālija līmenis serumā. Hiperkaliēmijas rašanās riska faktori ir nieru mazspēja, nieru darbības pasliktināšanās, vecums (> 70 gadi), cukura diabēts, vienlaikus notiekoši procesi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliska acidoze un vienlaicīga kāliju saudzējošo diurētisko līdzekļu (piemēram, spironolaktona, eplerenona, triamterēna vai amilorīda), kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai sāls aizstājēju lietošana; kā arī citu zāļu, kas var izraisīt kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piemēram, heparīns), lietošana. Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju saudzējošo diurētisko līdzekļu vai kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana īpaši pacientiem ar traucētu nieru darbību var radīt nozīmīgu kālija līmeņa palielināšanos serumā. Hiperkaliēmija var izraisīt nopietnu, dažkārt letālu aritmiju. Ja augstāk minēto līdzekļu lietošana vienlaikus tiek atzīta par piemērotu, tos jālieto piesardzīgi un regulāri kontrolējot kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.5).

*Saistīta ar indapamīdu:**Ūdens un elektrolītu līdzsvars:**Nātrijs līmenis:*

Tas jāpārbauda pirms terapijas sākšanas un tad – ar regulāriem starplaikiem. Terapija ar jebkādu diurētisku līdzekli var izraisīt nātrijs līmeņa pazemināšanos, kam var būt nopietnas sekas. Nātrijs līmeņa pazemināšanās sākotnēji var būt asimptomātiska, tādēļ liela nozīme ir regulārai izmeklēšanai. Pārbaude daudz biežāk jāveic veciem cilvēkiem un pacientiem ar cirozi (skatīt apakšpunktus 4.8 un 4.9).

Kālija līmenis:

Tiazīda grupas un tiem radniecīgo diurētisko līdzekļu lietošanas laikā nozīmīgs ir kālija deficīts un hipokaliēmijas risks. Pazemināta kālija līmeņa (< 3,4 mmol/l) sākšanās risks jānovērš dažās paaugstināta riska pacientu grupās, piemēram, veciem un/vai trūcīgi barotiem cilvēkiem neatkarīgi no tā, vai viņi lieto citas zāles, pacientiem, kam ir ciroze, tūska un ascīts, koronāru traucējumu gadījumā un pacientiem ar sirds mazspēju.

Šādā gadījumā hipokaliēmija palielina sirds glikozīdu toksicitāti un ritma traucējumu risku. Palielināts risks ir arī pacientiem ar pagarinātu QT intervālu, kas var būt gan iedzimts, gan iatrogēns. Hipokaliēmija, tāpat kā bradikardija, ir faktors, kas veicina smagu sirds ritma traucējumu, īpaši *torsades de pointes*, sākšanos, kas var būt letāls.

Visos gadījumos nepieciešama daudz biežāka kālija līmeņa noteikšana. Pirmais kālija līmeņa mērījums plazmā jāveic pirmās nedēļas laikā pēc terapijas sākšanas.

Ja tiek noteikts zems kālija līmenis, nepieciešama korekcija.

Kalcija līmenis:

Tiazīda grupas un tiazīdiem līdzīgās diurētikas var mazināt kalcija izvadīšanu ar urīnu un izraisīt vieglu un pārejošu kalcija līmeņa paaugstināšanos plazmā. Izteikti paaugstināts kalcija līmenis var būt saistīts ar nediagnostiscētu hiperparatireozī. Šādos gadījumos terapija jāpārtrauc pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas.

Glikozes līmenis asinīs:

Glikozes līmeņa noteikšana asinīs ir svarīga pacientiem ar cukura diabētu, īpaši tad, ja ir zems kālija līmenis.

Urīnskābe:

Pacientiem ar hiperurikēmiju var būt palielināta podagras lēkmju tendence.

Nieru darbība un diurētiskie līdzekļi:

Tiazīda grupas un tiazīdiem līdzīgās diurētikas ir pilnīgi efektīvas tikai tad, ja nieru darbība ir normāla vai ir tikai nedaudz traucēta (kreatinīna līmenis zemāks nekā aptuveni 25 mg/ml, t.i., 220 μmol/l pieaugušajam).

Gados veciem cilvēkiem kreatinīna līmeņa vērtība plazmā jāpielāgo atbilstoši Kokrofta formulai, ievērojot pacienta vecumu, ķermeņa masu un dzimumu:

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

kur: vecums izteikts gados

ķermeņa masa kg

kreatinīna līmenis plazmā mikromols/l

Šī formula piemērota gados veciem vīriešiem un jāpielāgo sievietēm, pareizinoš rezultātu ar 0,85.

Hipovolēmija, kuru rada diurētiskā līdzekļa izraisīts ūdens un nātrija zudums terapijas sākumā, izraisa glomerulārās filtrācijas mazināšanos. Tas var radīt urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos asinīs. Šai pārejošai funkcionālai nieru mazspējai nav nevēlamu seku pacientiem ar normālu nieru darbību, taču tā var pasliktināt esošus nieru darbības traucējumus.

Sportisti:

Sportistiem ir jāzina, ka šīs zāles satur aktīvo vielu, kura var radīt pozitīvu dopinga pārbaužu rezultātu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kopēja perindoprilam un indapamīdam :

Lietošana vienlaikus nav ieteicama:

Litijs: litiju lietojot vienlaikus ar AKE inhibitoriem, atgriezeniski paaugstinājusies litija koncentrācija serumā un tā toksicitāte. Lietošana vienlaikus ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem var vēl vairāk paaugstināt litija līmeni un palielināt litija toksicitāti, lietojot vienlaikus ar AKE inhibitoriem. Perindoprila un indapamīda kombinācijas lietošana ar litiju nav ieteicama, taču, ja šāda kombinācija ir nepieciešama, rūpīgi jāuzrauga litija līmenis serumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietošana vienlaikus, kuras gadījumā nepieciešama īpaša piesardzība:

- Baklofēns: Antihipertensīvās darbības pastiprināšanās. Asinsspiediena un nieru darbības uzraudzība un antihipertensīvā līdzekļa devas pielāgošana, ja nepieciešams.
- Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (to vidū acetilsalicilskābe lielā devā): ja AKE inhibitori tiek lietoti vienlaikus ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (piemēram,

acetilsalicilskābi, lietojot pretiekaisuma devas, COX-2 inhibitorus un neselektīvos NPL), var pavājināties antihipertensīvā darbība. Vienlaicīga AKE inhibitoru un NPL lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās, arī akūtas nieru mazspējas risku un palielināt kālija līmeni serumā īpaši pacientiem ar vāju nieru darbību. Kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši gados veciem pacientiem. Pacientiem jābūt labi hidratētiem un pēc vienlaicīgas terapijas sākšanas un periodiski pēc tam jāuzrauga nieru darbība.

Lietošana vienlaikus, kuras gadījumā nepieciešama piesardzība:

- Imipramīnam līdzīgie antidepresanti (tricikliskie līdzekļi), neiroleptiskie līdzekļi: pastiprināta antihipertensīvā darbība un lielāks ortostatiskās hipotensijas risks (aditīva darbība).
- Kortikosteroīdi, tetrakosaktīds: antihipertensīvās darbības mazināšanās (kortikosteroīdu izraisīta sāls un ūdens aizture organismā).
- Citi antihipertensīvie līdzekļi: citu antihipertensīvo zāļu lietošanu kopā ar perindoprilu/indapamīdu var izraisīt papildus asinsspiedienu pazeminošu iedarbību.

Saistītas ar perindoprilu:

Lietošana vienlaikus nav ieteicama:

- Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi (spironolaktons, triamterēns, monoterapijā vai kombinācijā), kālijs (sāļi): AKE inhibitori mazina diurētisko līdzekļu radīto kālija zudumu. Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi, piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (potenciāli letālu). Ja apstiprinātas hipokaliēmijas dēļ indicēta vienlaikus lietošana, tie jālieto piesardzīgi un bieži uzraugot kālija līmeni serumā un EKG.

Lietošana vienlaikus, kuras gadījumā nepieciešama īpaša piesardzība:

- Pretdiabēta līdzekļi (insulīns, hipoglikemizējošie sulfonilurīnvielas atvasinājumi): saņemti ziņojumi par kaptoprilu un enalaprilu. Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru lietošana var pastiprināt hipoglikemizējošo darbību cukura diabēta slimniekiem, kas lieto insulīnu vai hipoglikemizējošus sulfonilurīnvielas atvasinājumus. Hipoglikēmijas epizodes radušās ļoti reti (glikozes tolerances uzlabošanās, kas rada nepieciešamā insulīna daudzuma mazināšanos).

Lietošana vienlaikus, kuras gadījumā nepieciešama piesardzība:

- Alopurinols, citostatiskie vai imūnsupresīvie līdzekļi, sistēmiski kortikosteroīdi vai prokaīnamīds. Lietošana vienlaikus ar AKE inhibitoriem var palielināt leukopēnijas risku.
- Anestēzijas līdzekļi. AKE inhibitori var pastiprināt dažu anestēzijas līdzekļu hipotensīvo darbību.
- Diurētiskie līdzekļi (tiazīda grupas vai cilpas diurētikas): iepriekšēja terapija ar diurētiskiem līdzekļiem lielā devā var izraisīt hipovolēmiju un hipotensijas risku, sākot terapiju ar perindoprilu.
- Zelts: reti ziņots par nitrītoīdu reakcijām (simptomi ir sejas pietvīkums, slikta dūša, vemšana un hipotensija) pacientiem, kas ārstēti ar zeltu saturošu šķīdumu injekcijām (nātrija aurotiomalātu) un vienlaikus ar AKE inhibitoru, arī perindoprilu.

Saistītas ar indapamīdu:

Lietošana vienlaikus, kuras gadījumā nepieciešama īpaša piesardzība:

- *Torsades de pointes* izraisoši līdzekļi: hipokaliēmijas riska dēļ indapamīds jālieto piesardzīgi kopā ar zālēm, kas izraisa *torsades de pointes*, piemēram, IA klases antiaritmiskiem līdzekļiem (hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds); III klases

antiaritmiskiem līdzekļiem (amiodarons, dofetilīds, ibutilīds, bretīlijs, sotalols); dažiem neiroleptiskiem līdzekļiem (hlorpromazīns, ciamemazīns, levomepromazīns, tioridazīns, trifluoperazīns), benzamīda grupas līdzekļiem (amisulprīds, sulpirīds, sultoprīds, tiapīds), butirofenona grupas līdzekļiem (droperidols, haloperidols), citiem neiroleptiskiem līdzekļiem (pimozīds); citām vielām, piemēram, bepridilu, cisaprīdu, difemanilu, eritromicīnu i.v., halofantrīnu, mizolastīnu, moksifloksacīnu, pentamidīnu, sparfloksacīnu, vinkamīnu i.v., metadonu, astemizolu, terfenadīnu. Pazemināta kālija līmeņa profilakse un, ja nepieciešams, korekcija : QT intervāla uzraudzība.

- Kālija līmeni pazeminošas zāles: amfotericīns B (intravenozi), glikokortikoīdi un minerālkortikoīdi (sistēmiski), tetrakosaktīds, stimulējošie caurejas līdzekļi: palielināts kālija līmeņa pazemināšanās risks (aditīva darbība). Kālija līmeņa uzraudzība un korekcija, ja nepieciešams; īpaši apsvērumi nepieciešami sirds glikozīdu lietošanas gadījumā. Nedrīkst lietot stimulējošas darbības caurejas līdzekļus.
- Sirds glikozīdi: pazemināts kālija līmenis veicina sirds glikozīdu toksisko darbību. Jāuzrauga kālija līmenis un EKG un nepieciešamības gadījumā jāpārdomā terapija.

Lietošana vienlaikus, kuras gadījumā nepieciešama piesardzība:

- Metformīns: metformīna radīta laktātacidoze, kuru izraisa iespējama funkcionāla nieru mazspēja, kas saistīta ar diurētiskiem līdzekļiem un īpaši ar cilpas diurētiskām. Nelietojiet metformīnu, ja kreatinīna līmenis plazmā pārsniedz 15 mg/ml (135 mikromoli/l) vīriešiem un 12 mg/l (110 mikromoli/l) sievietēm.
- Jodu saturošas kontrastvielas: diurētisko līdzekļu izraisītas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lielā devā tiek lietota jodu saturoša kontrastviela. Pirms jodu saturošu savienojumu lietošanas jāveic rehidratācija.
- Kalciji (sāļi): paaugstināta kalcija līmeņa risks, jo mazināta kalcija izvadīšana ar urīnu.
- Ciklosporīns: paaugstināta kreatinīna līmeņa risks, nemainoties ciklosporīna līmenim asinīs, pat tad, ja nav sāls un ūdens deficīta.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

Saistībā ar perindoprilu:

AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama pirmā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.4). AKE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta otrā un trešā grūtniecības trimestrī (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Epidemioloģiski pierādījumi par AKE inhibitoru radītu teratogēnisku risku grūtniecības pirmā trimestrī nav pārliecinoši; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Ja vien AKE inhibitora terapijas turpināšana netiek uzskatīta par būtisku, pacientēm, plānojot grūtniecību, jāsāk alternatīva antihipertensīva ārstēšana ar noskaidrotu drošumu lietošanai grūtniecības laikā. Ja noskaidrots, ka iestājusies grūtniecība, ārstēšanu ar AKE inhibitoriem tūlīt jāpārtrauc un, ja tas ir nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Zināms, ka AKE inhibitora iedarbība otrā un trešā trimestrī cilvēkiem ir fetotoksiska (mazināta nieru darbība, oligohidramnija, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un rada toksisku ietekmi uz jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ja otrā grūtniecības trimestrī sieviete lietojusi AKE inhibitorus, ieteicama nieru darbības un galvaskausa izmeklēšana ar ultraskaņu.

Zīdaiņus, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, stingri jāuzrauga, vai nerodas hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Saistībā ar indapamīdu:

Ilgstoša tiazīdu lietošana trešā grūtniecības trimestra laikā var samazināt mātes plazmas tilpumu, kā arī dzemdes un placentas apasiņošanu, kas var izraisīt augļa un placentas išēmiju un augšanas aizturi. Bez tam ziņots par retiem hipoglikēmijas un trombocitopēnijas gadījumiem jaundzimušajiem pēc līdzekļa ietekmes īsu laiku pirms dzemdībām.

Zīdīšana:

NOLITERAX lietošana kontrindicēta zīdīšanas laikā.

Perindopriļa lietošana nav ieteicama zīdīšanas periodā.

Indapamīds izdalās ar mātes pienu. Indapamīds ir līdzīgs tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, kuru lietošana zīdīšanas laikā tikusi saistīta ar piena izdalīšanās mazināšanos vai pat pilnīgu nomākšanu. Var rasties paaugstināta jutība pret zālēm, kas ir sulfonamīda atvasinājumi, hipokaliēmija un kodolu dzelte.

Tā kā abas aktīvās vielas var izraisīt nopietnas blakusparādības zīdaiņiem, ir jāpieņem lēmums – pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju, ievērojot šīs terapijas nozīmi mātei.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus*Saistīta ar perindopriļu, indapamīdu un NOLITERAX:*

Neviena no aktīvām vielām, nedz arī NOLITERAX neietekmē modrību, taču dažiem pacientiem var rasties individuāla reakcija, kas saistīta ar zemu asinsspiedienu, īpaši terapijas sākumā vai kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem.

Tādēļ spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var būt traucēta.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Perindopriļa lietošana nomāc renīna-angiotensīna-aldosterona asi un veicina indapamīda radītā kālija zuduma mazināšanos. Hipokaliēmija (kālija līmenis < 3,4 mmol/l) rodas sešiem procentiem pacientu, kas lieto NOLITERAX.

Ārstēšanas laikā novērotas šādas blakusparādības, kas sakārtotas atbilstoši rašanās biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, <1/10); retāk ($\geq 1/1000$, <1/100); reti ($\geq 1/10\,000$, <1/1000), ļoti reti (<1/10 000), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi:*Ļoti reti:*

- Trombocitopēnija, leikopēnija/neitropēnija, agranulocitoze, aplastiskā anēmija, hemolītiskā anēmija.
- Pēc angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoru lietošanas noteiktos apstākļos (pacienti, kuriem veikta nieru transplantācija, pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze) radusies anēmija (skatīt apakšpunktu 4.4).

Psihiskie traucējumi:

Retāk: garastāvokļa vai miega traucējumi.

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: Parestēzija, galvassāpes, reibonis, vertigo.

Ļoti reti: Apjukums.

Acu slimības:

Bieži: Redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi:

Bieži: Troksnis ausīs.

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: Hipotensija – gan ortostatiska, gan parasta (skatīt apakšpunktu 4.4).

Sirds funkcijas traucējumi:

Ļoti reti: Aritmija, arī bradikardija, kambaru tahikardija, priekškambaru mirgošana, stenokardija un miokarda infarkts, iespējams, pārmērīgas hipotensijas dēļ augsta riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības:

Bieži: Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru lietošanas laikā radies sauss klepus. Tam raksturīga pastāvība un izzušana, pārtraucot līdzekļa lietošanu. Šāda simptoma rašanās gadījumā jāapsver iatrogēna etioloģija. Aizdusa.

Retāk: Bronhu spazmas.

Ļoti reti: Eozinofīliska pneimonija, iesnas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: Aizcietējums, sausums mutē, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, garšas sajūtas pārmaiņas, gremošanas traucējumi, caureja.

Ļoti reti: Pankreatīts.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi:

Ļoti reti: Citolītisks vai holestatisks hepatīts (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nezināmi: Aknu mazspējas gadījumā pastāv aknu encefalopātijas rašanās iespēja (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Bieži: Izsitumi, nieze, makulopapulāri izsitumi.

Retāk:

- Sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādas, mēles, uzbalseņa un/vai rīkles angioneirotiska tūska, nātrene (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Paaugstinātas jutības, galvenokārt dermatoloģiskas, reakcijas pacientiem ar predispozīciju uz alerģiskām un astmatiskām reakcijām.
- Purpura.

Iespējams iepriekš esošas akūtas diseminētas sarkanās vilkēdes paasinājums.

Ļoti reti: *Erythema multiforme*, toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms.

Ziņots par fotosensitizācijas reakciju gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Skeleta-muskuļu, saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi:

Bieži: Muskuļu krampji.

Nieru un urīnceļu traucējumi:

Retāk: Nieru mazspēja.

Ļoti reti: Akūta nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības:

Retāk: Impotence.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Bieži: Astēnija.

Retāk: Svīšana.

Izmeklējumi:

- Kālija deficīts ar īpaši nopietnu kālija līmeņa mazināšanos dažās riska grupās (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Mazināts nātrija līmenis un hipovolēmija, kas izraisa dehidratāciju un ortostatisku hipotensiju.
- Paaugstināts urīnskābes un glikozes līmenis asinīs terapijas laikā.
- Nedaudz paaugstināts urīnvielas un kreatinīna līmenis plazmā, kas pēc terapijas pārtraukšanas normalizējas. Šī paaugstināšanās biežāk rodas nieru artērijas stenozes, ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētas arteriālās hipertensijas, nieru mazspējas gadījumā.
- Paaugstināts kālija līmenis, parasti pārejošs.

Reti: Paaugstināts kalcija līmenis plazmā.

4.9 Pārdozēšana

Biežākā blakusparādība pārdozēšanas gadījumā ir hipotensija, kas dažkārt saistīta ar sliktu dūšu, vemšanu, krampjiem, reiboni, miegainību, apjukumu, oligūriju, kas var progresēt līdz anūrijai (hipovolēmijas dēļ). Var rasties elektrolītu un ūdens līdzsvara traucējumi (zems nātrija līmenis, zems kālija līmenis).

Pirmie veicamie pasākumi ir strauja uzņemto zāļu izvadīšana, skalojot kuņģi un/vai lietot aktivēto ogli, tad – šķidruma un elektrolītu līdzsvara atjaunošana specializētā nodaļā, līdz to līmenis kļūst normas robežās.

Ja rodas izteikta hipotensija, pacients jānovieto guļus pozīcijā ar galvu uz leju. Ja nepieciešams, intravenozi infūzijā jāievada izotonisks sāls šķīdums vai jāizmanto jebkura cita asins tilpuma palielināšanas metode.

Perindoprilātu, aktīvo perindoprila metabolītu, iespējams izvadīt ar dialīzi (skatīt apakšpunktu 5.2).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: perindopriļs un diurētiskie līdzekļi, ATĶ kods: C09BA04

NOLITERAX ir angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitora perindoprila arginīna sāļs un hlorosulfamoidiurētikas indapamīda kombinācija. Tā farmakoloģiskās īpašības nodrošina abu aktīvo vielu īpašības papildus īpašībām, kuras nodrošina abu savienojumu aditīvā sinerģiskā darbība kombinācijā.

Farmakoloģiskais darbības mehānisms

Saistīts ar perindopriļu:

Perindopriļs inhibē angiotensīna konvertējošo enzīmu (AKE inhibitors), kas pārvērs angiotensīnu I par angiotensīnu II, asinsvadus sašaurinošu savienojumu; bez tam enzīms veicina aldosterona sekrēciju virsnieru garozā un bradikinīna, asinsvadus paplašinoša savienojuma, noārdīšanu par neaktīviem heptapeptīdiem.

Tas izraisa:

- aldosterona sekrēcijas mazināšanos,
- renīna aktivitātes palielināšanos plazmā, jo aldosterons vairs nenodrošina negatīvo atgriezenisko saiti,

- kopējās perifērās pretestības mazināšanos, kas saistīta ar iedarbību galvenokārt uz asinsvadiem muskuļos un nierēs; hroniska terapija nerada saistītu sāls un ūdens aizturi vai reflektārā tahikardiju.

Perindopriils antihipertensīvi darbojas arī pacientiem ar zemu vai normālu renīna koncentrāciju.

Perindoprila darbību nodrošina tā aktīvais metabolīts, perindoprilāts. Citi metabolīti ir neaktīvi.

Perindopriils mazina sirdsdarbību:

- paplašinot vēnas, ko, iespējams, izraisa prostaglandīnu metabolisma pārmaiņas: pirmsslodzes mazināšanās,
- mazinot kopējo perifērisko pretestību: pēcslodzes mazināšanās.

Pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar sirds mazspēju, pierādīts, ka:

- mazinās kreisā un labā sirds kambara pildīšanās spiediens,
- mazinās kopējā perifērā asinsvadu pretestība,
- palielinās sirds izsviedes tilpums un sirds indekss,
- palielinās reģionālā asinsrite muskuļos.

Uzlabojumu pierāda arī slodzes testa rezultāti.

Saistīts ar indapamīdu:

Indapamīds ir sulfonamīda atvasinājums ar indola gredzenu, kas farmakoloģiski radniecīgs tiazīda grupas diurētikām. Indapamīds nomāc nātrija reabsorbciju garozas dilūcijas segmentā. Tas pastiprina nātrija un hlorīda un, mazākā mērā, arī kālija un magnija izvadīšanu ar urīnu, tā palielinot urīna tilpumu un darbojoties antihipertensīvi.

Antihipertensīvās darbības raksturojums

Saistīta ar NOLITERAX:

Pacientiem ar hipertensiju neatkarīgi no vecuma NOLITERAX piemīt no devas atkarīga antihipertensīva iedarbība uz diastolisko un sistolisko asinsspiedienu gan guļus, gan stāvus stāvoklī.

PICXEL, daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā aktīvi kontrolētā pētījumā ehokardiogrāfiski tika vērtēta perindoprila/indapamīda kombinācijas ietekme uz KKH, salīdzinot ar enalaprilu monoterapiju.

PICXEL pētījumā pacienti ar hipertensiju un KKH (definēta kā kreisā kambara masas indekss (KKMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ vīriešiem un $> 100 \text{ g/m}^2$ sievietēm) nejaušināti saņēma perindoprila tercbutilamīnu 2 mg (atbilst 2,5 mg perindoprila arginīna)/indapamīdu 0,625 mg vai enalaprilu pa 10 mg vienu reizi dienā vienu gadu. Deva tika pielāgota atkarībā no asinsspiediena kontroles līdz perindoprila tercbutilamīna devai 8 mg (atbilst 10 mg perindoprila arginīna) un indapamīda devai 2,5 mg vai enalaprilu devai 40 mg vienu reizi dienā. Tikai 34% pētījuma dalībnieku tika ārstēti tikai ar 2 mg perindoprila tercbutilamīna (atbilst 2,5 mg perindoprila arginīna)/ 0,625 mg indapamīda (salīdzinot ar 20% pacientu ar enalaprilu pa 10 mg).

Terapijas beigās KKMI nozīmīgi vairāk bija mazinājies perindoprila/indapamīda grupā ($-10,1 \text{ g/m}^2$) nekā enalaprilu grupā ($-1,1 \text{ g/m}^2$) visā nejaušināto pacientu grupā. Grupu KKMI pārmaiņas atšķirība bija $-8,3$ (95% TI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Labāka ietekme uz KKMI tika panākta ar 8 mg perindoprila (atbilst 10 mg perindoprila arginīna)/2,5 mg indapamīda devām.

Attiecībā uz asinsspiedienu aplēstā vidējā grupu atšķirība nejaušinātā populācijā bija $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95% TI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) sistoliskajam asinsspiedienam un $-2,3 \text{ mm Hg}$

(95% TI (-3,6,-0,9), $p = 0,0004$) diastoliskajam asinsspiedienam par labu perindoprila/indapamīda grupai.

Saistīta ar perindoprilu:

Perindopriļs ir aktīvs visās hipertensijas stadijās: no vieglas līdz vidēji smagai vai smagai. Gan guļus, gan stāvus pozīcijā novērota sistoliskā un diastoliskā arteriālā asinsspiediena mazināšanās.

Antihipertensīvā darbība pēc vienas devas sasniedz maksimumu 4 - 6 stundu laikā un saglabājas ilgāk nekā 24 stundas.

Pēc 24 stundām ir augsta angiotensīnu konvertējošā enzīma atlieku bloķēšanas pakāpe – aptuveni 80%.

Pacientiem, kas reaģē, normalizēts asinsspiediens tiek sasniegts pēc viena mēneša un saglabājas bez tahifilakses.

Terapijas pārtraukšanai nav rikošeta ietekmes uz hipertensiju.

Perindoprilam ir asinsvadus paplašinošas īpašības, un tas atjauno galveno artēriju elastību, koriģē histomorfometriskās pārmaiņas pretestības artērijās un izraisa kreisā kambara hipertrofijas mazināšanos.

Ja nepieciešams, tiazīda grupas diurētiskā līdzekļa pievienošana rada papildu sinerģiju.

Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitora kombinācija ar tiazīda grupas diurētisko līdzekli mazina hipokaliēmijas risku, kas saistīts ar diurētiskā līdzekļa monoterapiju.

Saistīta ar indapamīdu:

Indapamīdam monoterapijā piemīt antihipertensīvā darbība, kas ilgst 24 stundas. Šī ietekme rodas, lietojot devas, kurām diurētiskās īpašības ir minimālas.

Tā antihipertensīvā darbība ir proporcionāla artērijas elastības uzlabojumam un kopējās un arteriolu perifērās asinsvadu pretestības mazinājumam.

Indapamīds mazina kreisā kambara hipertrofiju.

Pārsniedzot tiazīda grupas un tiem radniecīgo diurētisko līdzekļu devu, antihipertensīvā darbība sasniedz plato, bet blakusparādības turpina pieaugt. Ja terapija ir neefektīva, devu nedrīkst palielināt.

Bez tam ir pierādīts, ka īslaikā, vidēji ilgā laikā un ilglaikā pacientiem ar hipertensiju indapamīds:

- neietekmē lipīdu metabolismu: triglicerīdus, ZBL-holesterīnu un ABL-holesterīnu,
- neietekmē ogļhidrātu metabolismu, pat pacientiem ar cukura diabētu un hipertensiju.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Saistītas ar NOLITERAX:

Perindoprila un indapamīda vienlaikus lietošana nemaina to farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar izolētu šo līdzekļu lietošanu.

Saistītas ar perindoprilu:

Pēc iekšķīgas lietošanas perindoprila absorbcija ir strauja, un maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 1 stundas laikā. Perindoprila pusnoārdīšanas periods plazmā ir 1 stunda.

Perindopriļs ir prozāles. Divdesmit septiņi procenti ievadītās perindoprila devas sasniedz asinis kā aktīvais metabolīts perindoprilāts. Bez aktīvā perindoprilāta perindoprilam ir pieci metabolīti, kas visi ir neaktīvi. Perindoprilāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 - 4 stundu laikā.

Tā kā ēdiena lietošana mazina pārveidošanos par perindoprilātu un tātad arī biopieejamību, perindoprila arginīna sāļi drīkst lietot iekšķīgi vienā dienas devā no rīta pirms maltītes.

Pierādīta lineāra sakarība starp perindoprila devu un tā darbību plazmā.

Izkliedes tilpums ir aptuveni 0,2 l/kg nesaistītam perindoprilātam. Perindoprilāta piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir 20%, kas ir nozīmīgi angiotensīnu konvertējošam enzīmam, taču tā ir atkarīga no koncentrācijas.

Perindoprilāts tiek izvadīts ar urīnu, un galīgais nesaistītās daļas pusperiods ir aptuveni 17 stundas, kas ļauj panākt līdzsvara stāvokli 4 dienu laikā.

Perindoprilāta izvadīšana mazinās gados veciem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju. Nieru mazspējas gadījumā vēlams devas pielāgošana atkarībā no darbības traucējumu pakāpes (kreatinīna klīrensa).

Perindoprilāta klīrenss dialīzē ir vienāds ar 70 ml/min.

Perindoprilāta kinētiskās īpašības ir mainītas pacientiem ar cirozi: pirmā savienojuma aknu klīrenss mazinās par pusi. Taču izveidotā perindoprilāta daudzums nemazinās, tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Saistītas ar indapamīdu:

Indapamīds strauji un pilnīgi uzsūcas no gremošanas sistēmas.

Maksimālā koncentrācija plazmā cilvēkiem tiek sasniegta apmēram vienas stundas laikā pēc līdzekļa perorālas lietošana. Piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir 79%.

Eliminācijas pusperiods ir 14 - 24 stundas (vidēji 18 stundas). Atkārtota lietošana neizraisa uzkrāšanos. Eliminācija notiek galvenokārt ar urīnu (70% devas) un izkārnījumiem (22%) neaktīvu metabolītu formā.

Pacientiem ar nieru mazspēju farmakokinētiskās īpašības nav mainītas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Perindoprilā/indapamīda kombinācijai ir nedaudz lielāka toksicitāte nekā atsevišķām sastāvdaļām. Žurkām nieru izpausmes nepastiprinās. Taču suņiem kombinācija izraisa kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, un žurkām toksiskā ietekme uz mātīti ir pastiprināta (salīdzinot ar perindoprilu).

Taču šīs blakusparādības radušās pēc devām, kas atbilst ļoti izteiktai drošības robežai, salīdzinot ar lietotām terapeitiskām devām.

Saistīti ar perindoprilu:

Ilgstošos iekšķīgi lietota līdzekļa toksicitātes pētījumos (ar žurkām un pērtiķiem) mērķorgāns ir nieres ar atgriezenisku bojājumu.

In vitro un *in vivo* pētījumos mutagenitāte netika novērota.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) neliecināja par embriotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmēm. Tomēr pierādīts, ka angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori kā grupa radījuši nevēlamu ietekmi uz vēlīnu augļa attīstību, kas izraisīja augļa nāvi un iedzimtus defektus grauzējiem un trušiem: nieru bojājumu un palielinātu peri- un postnatālo mirstību.

Ilgstošos pētījumos ar žurkām un pelēm netika novērota kancerogēnsika ietekme.

Saistīti ar indapamīdu:

Perorāli lietojot vislielākās devas dažādām dzīvnieku sugām (40 – 8000 reizes pārsniedzot terapeitisko devu), pierādīts, ka pastiprinājās indapamīda diurētiskā īpašības. Izteiktākie saindēšanās simptomi akūtas toksicitātes pētījumu laikā ar intravenozi vai intraperitoneāli lietotu indapamīdu bija saistīti ar indapamīda farmakoloģisku darbību, proti, palēnināta elpošana un perifēra vazodilatācija.

Pārbaudīts, ka indapamīdam nepiemīt mutagēniskas un kancerogēniskas īpašības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts (E470B)

Maltodekstrīns

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Apvalks:

Glicerīns (E422)

Hipromeloze (E464)

Makrogols 6000

Magnija stearāts (E470B)

Titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt konteineru cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

14, 20, 28, 30 vai 50 tabletes polipropilēna tablešu konteinerī ar zema blīvuma polietilēna plūsmas mazinātāju un zema blīvuma polietilēna aizbāzni, kas satur baltu mitrumu uzsūcošu gelu.

Iepakojuma lielumi: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 vai 1 x 50 tabletes
2 x 28, 2 x 30 vai 2 x 50 tabletes
3 x 30 tabletes
10 x 50 tabletes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS