

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020838
Разрешение № B61/M/M/16-59387
27-06-2022
Добрите №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg филмирани таблетки
Noliprel Forte 5 mg / 1,25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 3,395 mg периндоприл (*perindopril*) съответстващи на 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество с известно действие: 71,33 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).
За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла продълговата филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония, при възрастни. Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg е показан при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано само с периндоприл.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една филмирана таблетка Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене.

По възможност се препоръчва титриране на дозата на отделните компоненти. Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg филмирани таблетки трябва да бъдат използвани, когато кръвното налягане не се контролира достатъчно с Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg (при наличност). Когато от клинична гледна точка е подходящо, може да се има предвид директно преминаване от монотерапия към Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg филмирани таблетки.

Специални популации

Хора в старческа възраст (вж. точка 4.4)

Лечението трябва да започне след като се вземат предвид отговорът на кръвното налягане и бъбречната функция.

Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва започване на лечението със свободната комбинация в подходящата дозировка.



При пациенти с креатининов клирънс по-голям или равен на 60 ml/min не се изисква промяна в дозировката.

Обичайното клинично наблюдение трябва да включва често контролиране на стойностите на креатинина и калия.

Чернодробно увреждане (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2)

При тежка чернодробна недостатъчност лечението е противопоказано.

При пациенти с умерена чернодробна недостатъчност не е необходима промяна на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на периндоприл аргинин/индапамид при педиатрична популация все още не е установена. Няма налични данни.

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл

- Свръхчувствителност към активното вещество или друг АСЕ-инхибитор.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с прилагано лечение с АСЕ-инхибитори (вж. точка 4.4).
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (вж. точки 4.5 и 5.1),
- Едновременната употреба при лечение със сакубитрил/валсартан, Нолипрел Форте 5 mg/1,25 mg не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към други сулфонамиди.
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Чернодробна енцефалопатия.
- Тежко увреждане на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

Свързани с Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg:

- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg не трябва да се прилага при:

- пациенти на хемодиализа;
- пациенти с нелекувана сърдечна декомпенсация.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид:

Литий:

Комбинирането на литий и комбинация от периндоприл и индапамид обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл:

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий

Комбинирането на периндоприл с калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или заместители на сол, съдържащи калий обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се появява рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително внимание от пациенти с колагенни съдови заболявания, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено в случаи, когато съществува предварително установена увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не са повлияни от интензивна антибиотична терапия. Ако на такива пациенти се назначи периндоприл, се препоръчва редовно проследяване на левкограмата и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция (например възпалено гърло, температура) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертония:

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Свърхчувствителност/ангиоедем



Има съобщения за редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително с периндоприл. (вж. точка 4.8). Това може да се появи по всяко време на лечението. В такива случаи периндоприл се прекратява незабавно и се предприема подходящо проследяване, което продължава до пълното отзвучаване на симптомите преди пациента да бъде освободен. В случаите, когато отокът се ограничи на лицето и устните, състоянието по принцип се овладява без лечение, макар че за облекчаване на симптомите е полезно прилагането на антихистаминови препарати.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса може да има фатален изход. В случаите, при които има ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, което е вероятно да причини обструкция на въздушните пътища, незабавно трябва да се започне спешно лечение, което може да включва подкожно приложение на адреналин 1:1000 (0.3 ml до 0.5 ml) и/или да се предприемат други подходящи мерки, за да се осигури проходимост на дихателните пътища.

При чернокожи пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, се съобщава за по-голям риск от ангиоедем в сравнение с не чернокожи.

Пациенти с анамнеза на ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ-инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ-инхибитора (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за чревен ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти са се представили с коремна болка (с или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшествващ ангионевротичен оток на лицето, а C-1 естеразата е била в нормални стойности. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез процедури, включително абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминавала след спиране на АСЕ-инхибитора. Чревният ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на приемащи АСЕ-инхибитори пациенти, представящи се с болка в корема.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с NER инхибитори (напр.рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5). Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се започва рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Има единични съобщения за пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактични реакции по време на лечение за десенсибилизация с отрова на ципокрили насекоми (пчели, оси). АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при алергични пациенти, лекувани с десенсибилизация, и да се избягват при индивиди в процеса на имунотерапията с отрова. Такива реакции обаче могат да бъдат предотвратени чрез временно спиране на АСЕ-инхибитора поне 24 часа преди началото на десенсибилизацията при пациенти, нуждаещи се както от АСЕ-инхибитори, така и от десенсибилизация.

Анафилактични реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност



В редки случаи при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са наблюдавани животозатсрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока (high flux) (например AN 69®) и едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактични реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен агент от различен клас.

Първичен алдостеронизъм:

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва

Бременност

АСЕ-инхибитори не трябва да се започват по време на бременност. Освен когато продължаването на АСЕ-инхибиторното лечение се счита за съществено, пациенти, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Свързани с индапамид:

Чернодробна енцефалопатия

При увредена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят, особено в случаи на електролитен дисбаланс, чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. В такъв случай приемането на диуретика веднага трябва да се преустанови.

Фотосенсибилизация

Случаи на реакции на фотосенсибилизация са съобщени при тиазиди и тиазидни производни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се появят реакции на фотосенсибилизация, се препоръчва прекратяване на лечението. Ако повторното приемане на диуретика се счете за необходимо, се препоръчва изложените на светлина части да бъдат защитени от слънце или изкуствени UVA.

Специални предпазни мерки при употреба

Общи за периндоприл и индапамид:

Бъбречна недостатъчност

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При пациенти с хипертония и без предшестваща проява на бъбречни увреждания и при които бъбречните кръвни проби показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекъсне и по възможност да се продължи с по-ниска доза или само с една от съставките.

При такива пациенти медицинското наблюдение трябва да включва често контролиране на стойностите на креатинина и калия две седмици след началото на лечението, а след това по време на терапевтично стабилния период – през два месеца. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при латентна бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречните артерии.



Лекарството обичайно не се препоръчва в случай на двустранна стеноза на бъбречните артерии или единствен функциониращ бъбрек.

Хипотония и загуба на вода и електролити

При наличие на загуба на натрий съществува риск от внезапна хипотония (особено при индивиди със стеноза на бъбречните артерии). Поради това е необходимо системно наблюдение за клинични признаци на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят вследствие на интеркурентна диария или повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се контролират електролитите в серума.

Значителната хипотония може да наложи включване на венозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчен кръвен обем и кръвно налягане лечението може да започне отново с по-ниска доза или само с една от съставките.

Серумен калий

Комбинацията на периндоприл и индапамид не може да предодврати настъпването на хипокалиемия, особено при диабетици или пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, съдържащи диуретик, редовно трябва да се контролира серумното ниво на калия.

Помощни вещества

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg не трябва да се прилага при пациенти с рядко срещаните наследствени заболявания галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Ниво на натрий

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg съдържа по-малко от 1mmol натрий (23 mg) за една таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

Свързани с периндоприл:

Кашлица

При използване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. В случай, че се предпочита предписването на ACE-инхибитор, то продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преценява.

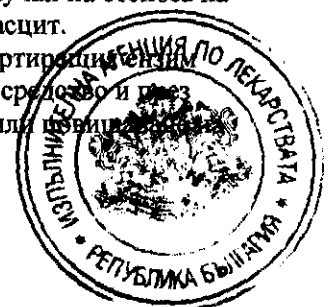
Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на периндоприл при самостоятелното му или комбинирано прилагане при деца и юноши не са проучени.

Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случаите на сърдечна недостатъчност, загуба на вода и електролити и т.н.)

Значително стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон се наблюдава особено по време на голяма загуба на вода и електролити (стриктна безсолна диета или продължително диуретично лечение), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случай на стеноза на бъбречните артерии, застойна сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит.

Следователно блокирането на тази система с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарственото средство и през първите две седмици на лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или



серумния креатинин, което говори за функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това настъпва остро, но рядко и по различно време в хода на лечението.

При такива случаи лечението трябва да започва с по-ниски дози, които постепенно да се увеличават.

Хора в старческа възраст

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и серумния калий. Началната доза трябва впоследствие да се адаптира според промяната на кръвното налягане, особено в случаите на загуба на вода и електролити, с цел да се избегне появата на внезапна хипотония.

Атеросклероза

Риск от хипотония съществува при всички пациенти, но особено внимание трябва да се отделя на пациенти с исхемична болест на сърцето или циркулаторна недостатъчност на мозъка. При такива случаи лечението следва да започне с ниска доза.

Реноваскуларна хипертония

Лечението на реноваскуларната хипертония се състои в ревазуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да бъдат полезни при пациенти с реноваскуларна хипертония, които очакват хирургична корекция, а също и тогава, когато такава намеса не е възможна.

Ако Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg се предпише на пациенти с установена или подозирана стеноза на бъбречните артерии, лечението трябва да се започва в болнични условия с ниска доза, а бъбречната функция и серумният креатинин трябва да бъдат проследявани, тъй като някои пациенти развиват функционална бъбречна недостатъчност, която претърпява обратно развитие след спиране на лечението.

Сърдечна недостатъчност / тежка сърдечна недостатъчност

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) лечението трябва да започва под лекарско наблюдение и ниска начална доза. Лечението с бета-блокери при хипертоници с коронарна недостатъчност не бива да се отменя: ACE-инхибиторът би трябвало да се прибави към бета-блокера.

Диабетици

При пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени стойности на серумния калий) лечението трябва да започва под лекарско наблюдение с ниска начална доза. През първия месец от лечението с ACE-инхибитори на диабетици, които приемат перорални антидиабетни препарати или инсулин, трябва да се извършва редовен контрол на гликемията (вж. точка 4.5).

Расова принадлежност

Подобно на останалите ACE-инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация от хипертоници.

Хирургична интервенция/анестезия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да предизвикат хипотония при анестезия, особено когато използваният анестетик е с потенциална хипотензивна активност. По тази причина се препоръчва приемането на ACE-инхибитори с продължително действие, какъвто е и периндоприл, по възможност да се прекъсне един ден преди хирургичната намеса.

Аортна стеноза или стеноза на митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия



При пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера АСЕ-инхибиторите трябва да се употребяват с повишено внимание.

Чернодробна недостатъчност

Рядко, АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, които развият жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, АСЕ-инхибиторът трябва да бъде спрял и да се проведе подходящо медицинско наблюдение (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия

Повишавания на серумния калий се наблюдават при някои пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет, вметнатите събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен, амилорид...), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарства, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол, други АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имунопогискащи средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Свързани с идиопатично:

Водно-електролитен баланс

Серумен натрий

Трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това подлежи на редовен контрол. Понижаването на натрия може в началото да протече безсимптомно и затова е необходимо редовно да се изследва. Контролът трябва да бъде по-чест при напреднала възраст и при пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяка диуретична терапия може да предизвика понижаване на серумния натрий, което може да има сериозни последици. Хипонатриемия с хиповолемия може да бъде причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са незначителни.

Серумен калий

Голям риск при лечение с тиазидни диуретици и техните аналози е загубата на калий и хипокалиемията. Хипокалиемията може да предизвика мускулни нарушения. Съобщени са случаи на рабдомиолиза, особено в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от поява на хипокалиемия



стойности на серумния калий (<3,4 mmol/l) трябва да се предотвратява при високорискови групи пациенти, като тези в напреднала възраст и/или с недोхранване, независимо дали получават повече от едно лекарствено средство, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност.

При такива случаи хипокалиемията повишава миокардната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

Рискови са и пациенти с удължен QT интервал, независимо дали е от конгенитален или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, са предразполагащи фактори за настъпване на тежки ритъмни нарушения, особено на torsades de pointes, които могат да бъдат фатални.

При всички посочени случаи е необходимо по-често проследяване на стойностите на серумния калий. Първото изследване на серумния калий следва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.

Ако се установят ниски стойности на калция, те трябва да бъдат коригирани. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Серумен калций

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат умерено и преходно повишаване на серумния калций. Значително повишеният серумен калций може да бъде израз на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. При такива случаи лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Плазмен магнезий

Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Кръвна захар

Контролът на кръвната захар е важен при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина

При пациенти с хиперурикемия може да се повиши рискът от подагрозни пристъпи.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само при нормална или леко нарушена бъбречна функция (серумен креатинин по-нисък от около 25 mg/l, т.е. 220 μmol/l за възрастни).

При пациенти в напреднала възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат коригирани според възрастта, телесното тегло и половата принадлежност на пациента по формулата на Cockcroft:

$$Cl_{Cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{серумен креатинин},$$

където:

възрастта е изразена в години

телесното тегло – в kg

серумният креатинин – в micromol/l

Тази формула е подходяща за мъже в напреднала възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на получения резултат x 0,85.

Хиповолемиата, появила се в резултат на загубата на вода и натрий, причинена от диуретика в началото на лечението, води до понижаване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на уреата и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да маскира съществуваща бъбречна недостатъчност.



Спортисти

Спортистите трябва да знаят, че този продукт съдържа активно вещество, което може да доведе до положителна допинг-проба.

Хороидален излив, силно късогледство и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или производните от сулфонамид лекарства могат да причинят идиосинкратична реакция, изразяваща се в хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след започване на приема на лекарството. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрение. Първоначалното лечение се изразява в спиране приема на лекарството колкото се може по-скоро. Може да се наложи да се обмисли съответно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома могат да включват предшестваща алергия към сулфонамиди или пеницилин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Общи за периндоприл и индапамид

Комбинации, които не се препоръчват:

Литиеви препарати: по време на едновременно приложение на литиеви препарати и АСЕ-инхибитори се наблюдава обратимо повишение на литиевите концентрации и токсични реакции. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литиеви препарати не се препоръчва, но ако комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно контролиране на серумния литий (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи специално внимание:

- **Баклофен:** Засилване на антихипертензивния ефект. Контролиране на кръвното налягане и при нужда корекция на дозата на антихипертензивното средство.
- **Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина > 3g/ден):** когато АСЕ-инхибитори се въвеждат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с лоша предшестваща бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предвиди контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това – периодически.

Комбинации, които изискват внимание:

- **Антидепресанти от имипраминовата група (трициклини), невролептици:** Засилване на антихипертензивния ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Свързани с периндоприл:



Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин - ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия

Въпреки, че серумния калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с Нолипрел Форте 5 mg/1,25 mg. Някои лекарства или терапевтични класове могат да увеличат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, НСПВС, хепарини, имунопотискащи средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на Нолипрел Форте 5 mg/1,25 mg с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана едновременна употреба, трябва да се подхожда с внимание и с често проследяване на серумния калий.

Комбинации, които са противопоказани (вжс. точка 4.3):

Алискирен: При пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

Екстракорпорални лечения: Екстракорпорални лечения, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Комбинации, които не се препоръчват:

- **Алискирен:** При пациентите без диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.4).
- **Комбинирано лечение с АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер:** В литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане комбинираното лечение с АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на остри бъбречни синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна



недостатъчност) в сравнение с употребата на един ренин-ангиотензин-алдостерон – действащ агент. Двойното блокиране (напр. чрез комбиниране на АСЕ-инхибитор с антагонист на ангиотензин-II рецепторите) трябва да се ограничава само до отделни случаи с непосредствено наблюдение на бъбречната функция, серумния калий и кръвното налягане (вж. точка 4.4).

- **Естрамусти:** Риск от увеличаване на нежеланите реакции, като ангионевротичен оток (ангиоедем).

- **Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид...), калий (соли):**

Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с бъбречна недостатъчност (адитивен хиперкалиемичен ефект). Комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това е показана комбинирана употреба, тя трябва да се провежда внимателно и с редовно наблюдение на серумния калий. За употреба на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вж. точката „Комбинации, изискващи специално внимание“.

Комбинации, изискващи специално внимание:

- **Противодиабетни средства (инсулин, орални хипогликемични агенти):**

Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и противодиабетни медикаменти (инсулин, орални хипогликемични вещества) може да доведе до засилен ефект на намаляване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Това явление изглежда е по-вероятно да възникне през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

- **Калий-несъхраняващи диуретици:** Пациентите, приемащи диуретици, и особено онези със загуба на обем и/или соли могат да почувстват прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ-инхибитор. Възможността за хипотонични ефекти може да се намали чрез спиране на диуретика или чрез увеличаване на обема или приема на соли преди началото на лечение с ниски и постепенно нарастващи дози периндоприл.

При артериална хипертония, когато предишно лечение с диуретик може да е причинило загуба на соли/обем, трябва или преди започването на АСЕ-инхибитор да се спре диуретикът (в такъв случай впоследствие може повторно да се въведе калий-несъхраняващ диуретик), или приемът на АСЕ-инхибитор да се започне с ниска доза и прогресивно да нараства.

При конгестивна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретик, приемът на АСЕ-инхибитор трябва да започне с много ниска доза, по възможност след намаляване на дозата на свързания калий-несъхраняващ диуретик.

Във всички случаи трябва да се наблюдава бъбречната функция (нивата на креатинин) през първите няколко седмици на лечението с АСЕ-инхибитор.

- **Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):** С еплеренон или спиронолактон в ниски дози от 12,5 до 50 mg на ден и с АСЕ-инхибитори в ниски дози:

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване < 40% и предишно лечение с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици съществува риск от потенциално фатална хиперкалиемия, особено при неспазване на предписаните препоръки за тази комбинация. Преди да започнете комбинираното лечение, проверете отсъствието на хиперкалиемия и нарушена бъбречна функция.

Препоръчва се непосредствено наблюдение за калиемия и креатининемия ежеседмично през първия месец от лечението и ежемесечно впоследствие.

Комбинации, които изискват внимание:

- **Антихипертензивни средства и вазодилататори:** Едновременната употреба на тези вещества може да увеличи хипотоничното действие на периндоприл. Комбинирането с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.



- **Алопуринол, цитостатични или имunosупресивни препарати, кортикостероиди за системна употреба или прокаинамид:** Едновременното приложение с АСЕ-инхибитори може да доведе до засилен риск от левкопения (вж.точка 4.4).
- **Анестетици:** АСЕ-инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици(вж.точка 4.4).
- **Симпатомиметици:** Симпатомиметиците могат да намалят антихипертензивното действие на АСЕ-инхибиторите.
- **Златни препарати:** има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) едновременно с АСЕ-инхибитор, включително периндоприл.

Свързани с индапамид:

Комбинации изискващи специално внимание:

- **Лекарствени средства, предизвикващи torsades de pointes:** Поради риска от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes, като, но не само:
 - клас Ia антиаритмични средства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
 - клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол),
 - някои антипсихотици
 фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол), други антипсихотици (напр. примозид),

други вещества (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин i.v., метадон, астемизол, терфенадин).

Превенция на хипокалиемията и при нужда контрол на QT интервала.

- **Калий-понижаващи средства:** амфотерицин Б (i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, лаксативни средства със стимулиращо действие: Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Контрол и при нужда корекция на калиемията; специално внимание се изисква в случаите на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват лаксативни средства без стимулиращо действие.
- **Дигиталисови препарати:** Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.
- **Алопуринол:** Комбинираното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

Комбинации, които изискват внимание:

- **Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** Въпреки че рационалните комбинации са полезни при някои пациенти, хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) все пак може да се появи. Плазменият калий и ЕКГ трябва да се проследяват и, ако е необходимо, лечението да се преразгледа.
- **Метформин:** Лактатна ацидоза, дължаща се на метформин, причинена от евентуална функционална бъбречна недостатъчност във връзка с употреба на диуретици и особено



бримкови диуретици. Да не се употребява метформин, ако плазменият креатинин надхвърля 15 mg/l (135 micromol/l) при мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) при жени.

- **Йод-съдържащи контрастни средства:** В случай на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от поява на остра бъбречна недостатъчност, особено при използването на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация още преди въвеждането на йод-съдържащия препарат.
- **Калций (соли):** Риск от хиперкалциемия, поради повишение на калция във връзка с понижената бъбречна екскреция на калций.
- **Циклоспорин, такролимус:** Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените концентрации на циклоспорина, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.
- **Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение):** Намаляване на антихипертензивния ефект (задържане на сол и вода поради кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на всяко едно от веществата в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето, Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg не се препоръчва през първото тримесечие от бременността. Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg е противопоказан по време на второто и третото тримесечие от бременността.

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg не се препоръчва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или приема на Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg предвид важността на това лечение за майката.

Бременност

Свързано с периндоприл:

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва през първото тримесечие на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE-инхибитори е противопоказана през 2-то и 3-то тримесечие на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след ACE-инхибиторна експозиция през първото тримесечие на бременността нямат окончателен характер; малко повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен когато продължаването на ACE-инхибиторното лечение се счита за съществено, пациенти планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност на употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ACE-инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.

За ACE-инхибиторната експозиция през второто и третото тримесечие се знае, че предизвиква фетотоксични ефекти при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатални токсични ефекти (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Когато има данни за ACE-инхибиторна експозиция от второто тримесечие на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали ACE-инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързано с индапамид:

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 завършили бременности) от употребата на индапамид при бременни жени.

Продължителната тиазидна експозиция през третото тримесечие на бременността може да повлияе на плазменния обем в майчиния организъм, както и утероплацентарния кръвоток, което може да предизвика фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа на плода



Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни действия по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Кърмене:

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg не се препоръчва по време на кърмене.

Свързано с периндоприл:

Тъй като няма налични данни по отношение на употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва и за това по време на кърмене се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено когато се касае за новородено или преждевременно родено дете.

Свързано с индапамид:

Няма достатъчно информация за екскретирането на индапамид/метаболитите в кърмата. Биха могли да се появят свръхчувствителност към производни на сулфонамидите и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид има тясно сходство с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързани с намаление или даже потискане на секрецията на кърма.

Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Общо за периндоприл и индапамид

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват влияние върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очаква влияние върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Двете активни вещества, самостоятелно или в комбинацията Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg, не оказват влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбиниране с други антихипертензивни средства.

В резултат на това може да се наруши способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасността

Въвеждането на периндоприл инхибира ренин-ангиотензин-алдостероновата ос и води до тенденция към ограничаване на калиевата загуба предизвикана от индапамид. Два процента от пациентите лекувани с Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg получават хипокалиемия (сериозен калий $3,4 \text{ mmol/l}$).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са:



- при периндоприл: замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия, зрителни нарушения, световъртеж, шум в ушите, хипотония, кашлица, диспнея, коремни болки, запек, диспепсия, диария, гадене, повръщане, сърбеж, обрив, мускулни спазми и астения.
- при индапамид: хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, основно кожни при хора, предразположени към алергични и асматични реакции и макулопапуларни обриви.

в. Табличен списък на нежеланите реакции

Следващите нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба и са подредени по следната честота:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инфекстации	Ринит	Много редки	-
<u>Нарушения на ендокринната система</u>	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	<u>Редки</u>	-
Нарушения на крвоносната и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Апластична анемия	-	Много редки
	Панцитопения	Много редки	-
	Левкопения	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки
Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Свръхчувствителност (реакции, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и асматични реакции)	-	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране (вж. точка 4.4)	Нечести*	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести
	Хипохлориемия	=	<u>Редки</u>
	Хипомагниемия	=	<u>Редки</u>
	Хиперкалциемия	-	Много редки
	Хипокалиемия	-	Чести
Психични нарушения	Промяна на настроението	Нечести	
	Депресия	Нечести*	



	Разстройство на съня	Нечести	-
	Объркване	Много редки	-
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	-
	Главоболие	Чести	Редки
	Парестезия	Чести	Редки
	Дисгеузия	Чести	-
	Сънливост	Нечести*	-
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота
	Възможен инсулт вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Възможност за възникване на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	С неизвестна честота
	Късогледство (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Остра закритоъгълна глаукома	-	С неизвестна честота
	Хороидален излив	-	С неизвестна честота
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Чести	Редки
	Шум в ушите	Чести	-
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Нечести*	-
	Тахикардия	Нечести*	-
	Ангина пекторис (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Аритмия (включително брадикардия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
	Инфаркт на миокарда вероятно вторичен в следствие на тежка хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Torsades de pointes (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония (и свързани с нея ефекти) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки
	Васкулит	Нечести*	-
	Зачервяване	Редки*	-
	Феномен на Рейно	С неизвестна честота	-
	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-



Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	Диспнея	Чести	-
	Бронхоспазъм	Нечести	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	-
	Запек	Чести	Редки
	Диария	Чести	-
	Диспепсия	Чести	-
	Гадене	Чести	Редки
	Повръщане	Чести	Нечести
	Сухота в устата	Чести	Редки
Хепато-билиарни нарушения	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Аномална чернодробна функция	-	Много редки
	Пруритус	Чести	-
	Обрив	Чести	-
	Макулопапулозен обрив	-	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Ангиедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Пурпура	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-
	Реакции на фотосенсибилизация	Нечести*	С неизвестна честота
	Пемфигоид	Нечести*	-
	Влошаване на псориазис	Редки*	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	-	Много редки	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота
	Възможно влошаване на вече съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус	-	Нечести
	Артралгия	Нечести*	-
	Миалгия	Нечести*	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	-	С неизвестна честота
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки
	Анурия/олигурия	Редки*	



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Болка в гърдите	Нечести*	-
	Неразположение	Нечести*	-
	Периферен оток	Нечести*	-
	Пирексия	Нечести*	-
	Умора	-	Редки
Изследвания	Повишена кръвна урея	Нечести*	-
	Повишен кръвен креатинин	Нечести*	-
	Повишен кръвен билирубин	Редки	-
	Повишен чернодробен ензим	Редки	С неизвестна честота
	Понижен хемоглобин и хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
	Повишена кръвна захар	-	С неизвестна честота
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота
	Удължен QT интервал в ЕКГ (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и процедурни усложнения	Падане	Нечести*	-

* Честотата е изчислена от клинични изпитвания за нежелани реакции, установени чрез спонтанно съобщаване.

Описание на избраните нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5mg с 2,5mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5mg: плазмен калий < 3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и < 3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.

- Индапамид 2,5mg: плазмен калий < 3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и < 3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции:

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението между полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:



България
Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)
Ул. „Дамян Груев“ № 8
1303, гр. София
Тел.: +359 2 8903 417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-вероятната нежелана реакция в случаите на предозиране е хипотонията, понякога придружена от гадене, повръщане, крампи, виене на свят, сънливост, психическа обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Могат да настъпят нарушения на водно-електролитния баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Мерки

Началните мерки, които трябва да се вземат, включват бързо елиминиране на погълнатия продукт(и) посредством стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, след което възстановяване на водно-електролитния баланс до нормално състояние в специализирано лечебно заведение.

При настъпване на значителна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб с ниско положение на главата. Ако е необходимо, може да се направи i.v. инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод на обемно заместване. Периндоприлат, активната форма на периндоприл, е диализируем (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, АТС код: С09ВА04

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg е комбинация от аргининовата сол на периндоприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим и индапамид, хлорсулфамоилов диуретик. Фармакологичните му свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно и допълнително от тези, дължащи се на адитивния синергизъм в резултат на комбинирането на двата продукта.

Механизъм на действие

Свързан с Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg:

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg води до адитивен синергизъм на антихипертензивните ефекти на двата компонента.

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕинхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, вазоконстрикторно вещество; ензимът допълнително стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречните жлези и стимулира разграждането на брадикинин, вазодилаторно вещество, до неактивни хептапептиди.

Това води до:

- намаляване на алдостероновата секреция,



- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостеронът не може да осъществява отрицателна обратна връзка,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление чрез действие предимно върху мускулното и бъбречното съдово русло, без придружаваща задръжка на соли и течности или рефлекторна тахикардия при хронично лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с ниска или нормална ренинова концентрация.

Периндоприл оказва своето действие чрез активния си метаболит периндоприлат. Другите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява работата на сърцето:

- чрез съдоразширяващ ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините: понижаване на преднатоварването,
- чрез намаляване на общото периферно съпротивление: понижаване на следнатоварването.

Проучвания проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност показаха:

- понижаване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера,
- понижаване на общото периферно съдово съпротивление,
- нарастване на сърдечния дебит и подобряване на сърдечния индекс,
- нарастване на регионалния мускулен кръвоток.

Подобряват се и показателите на работната проба.

Свързани с индапамид:

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично сродно с групата на тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент (на нефрона). Това повишава екскрецията на натрий и хлориди с урината и, в по-малка степен, екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

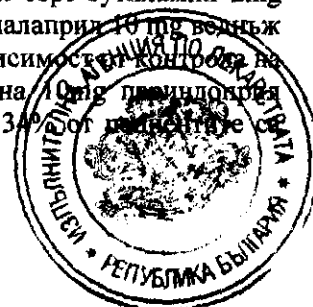
Фармакодинамични ефекти

Свързани с Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg упражнява дозо-зависим антихипертензивен ефект върху диастолното и систолното артериално налягане в легнало или изправено положение на тялото. Този антихипертензивен ефект продължава 24 часа. Понижаването на кръвното налягане се постига за по-малко от един месец без прояви на тахифилаксия; спирането на лечението не води до феномен на отнемане. Клинични опити са показали, че едновременното приложение на периндоприл и индапамид води до антихипертензивни ефекти със синергичен характер спрямо ефекта на всеки от тези лекарствени продукти, приложени поотделно.

PICHEL е мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо активно контролирано ехокардиографско проучване оценяващо ефекта от комбинацията периндоприл/индапамид при лявокамерна хипертрофия (ЛКХ) спрямо монотерапия с еналаприл.

При PICHEL, хипертоници с ЛКХ (дефинирана като лявокамерен мас-индекс (ЛКХИ) > 120 g/m² при мъже и > 100 g/m² при жени) са били рандомизирани или с периндоприл терт-бутиламин 2mg (еквивалентни на 2,5mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg или с еналаприл 10 mg веднъж дневно за период на лечение от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контрола на кръвното налягане, до 8mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 10mg периндоприл аргинин) и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са



останали на лечение с периндоприл терт-бутиламин 2mg (еквивалентни на 2,5mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg (срещу 20% с еналаприл 10mg).

В края на лечението ЛКХИ е намалял значително повече в групата на лекуваните с периндоприл/индапамид (-10,1 g/m²) спрямо групата, лекувана с еналаприл (-1,1 g/m²) при цялата популация от рандомизирани пациенти. Промяната в междугруповата разлика на ЛКХИ е -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

По-добър ефект в ЛКХИ е достигнат с по-високи дози периндоприл/индапамид от тези, одобрени за Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg и Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg.

По отношение на кръвното налягане, оценените средни междугрупови разлики в рандомизираната популация са -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) съответно за систолното кръвно налягане и -2,3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) за диастолното, в полза на групата периндоприл/индапамид.

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка.

Понижаване на диастолното и систолното артериално налягане се наблюдава при легнало и изправено положение на тялото.

Антихипертензивното действие след прием на единична доза достига максимума си след 4 до 6 часа и продължава над 24 часа.

Наблюдава се висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим 24 часа след приема, приблизително 80%.

При пациенти с терапевтичен отговор нормализирането на кръвното налягане се постига след един месец и се задържа без поява на тахифилаксия.

Отмяната на лечението не оказва ефект на отнемане върху хипертонията.

Периндоприл има съдоразширяващи свойства и възстановява еластичността на големите артерии, коригира хистоморфометричните промени в резистивните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия.

Когато е необходимо, добавянето на тиазиден диуретик оказва адитивно синергично действие.

Комбинирането на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелната употреба на диуретика.

Свързани с индапамид:

Монотерапията с индапамид оказва антихипертензивен ефект с 24-часова продължителност. Този ефект се проявява в дози, оказващи минимално диуретично действие.

Антихипертензивното действие е пропорционално на подобрението на артериалния комплайанс и на понижението на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

При надвишаване на дозата на тиазидните диуретици или техните аналози, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите реакции продължават да нарастват. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Допълнително, в краткосрочни, средносрочни и дългосрочни изпитвания при хипертоници се установява, че индапамид:

- не оказва влияние върху метаболизма на липидите: триглицеридите, LDL-холестерола и HDL-холестерола,
- не оказва влияние върху метаболизма на въглехидратите, даже и при хипертоници с диабет.

Данни от клиничните проучвания за двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):



Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представяващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична употреба

Няма налични данни за употребата на Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg:

Едновременното прилагане на периндоприл и индапамид не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение със самостоятелното им приложение.

Свързани с периндоприл:

Резорбция и бионаличност

След перорален прием периндоприл се резорбира бързо и пикови концентрации се достигат в рамките на 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Тъй като приемането на храна понижава превръщането в периндоприлат, а оттам и бионаличността, периндоприл аргинин трябва да се приема перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързането с плазмените протеини на периндоприлат е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) независимо от концентрацията.



Биотрансформация

Периндоприл е лекарствен прекурсор. Двадесет и седем процента от приетото количество периндоприл достигат до кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активното вещество периндоприлат периндоприл дава още пет метаболита, всичките неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, в резултат на което равновесни концентрации се достигат в рамките на 4 дни.

Линейност/нелинейност

Демонстрирана е линейна зависимост между приетата доза периндоприл и плазмената експозиция.

Специални популации

Пациенти в напреднала възраст:

Елиминацията на периндоприлат се понижава при напреднала възраст и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

При бъбречна недостатъчност е желателна корекция на дозата, в зависимост от степента на нарушението (креатининовия клирънс).

В случай на диализа:

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Пациенти с цироза:

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на майчината молекула е намален наполовина. Въпреки това, количеството на образувания периндоприлат не намалява и следователно не се налага съобразяване на дозировката (вж. точки 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Резорбция

Индапамид се резорбира бързо и напълно в храносмилателния тракт. Пиковата плазмена концентрация се достига при хора приблизително един час след перорален прием на продукта.

Разпределение

Свързането с плазмените протеини е 79%.

Биотрансформация и елиминиране

Времето на полуживот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократният прием не води до кумулация. Елиминацията е главно с урината (70% от приетата доза) и изпражненията (2%) формата на неактивни метаболити.

Специални популации



Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нолипрел Форте 5 mg / 1,25 mg показва малко по-висока токсичност от тази на компонентите си. При плъхове не се наблюдава засилване на бъбречните прояви. Комбинацията, обаче, предизвиква гастро-интестинална токсичност при кучета, а токсичните ефекти върху майката са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Въпреки това, тези нежелани реакции се наблюдават при дози много по-различни от използваните терапевтични дози, което показва ясно очертан диапазон на безопасност.

Предклиничните изпитвания, проведени поотделно с периндоприл и индапамид, не са показали генетична токсичност или карциногенност. Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенен потенциал, а фертилитетът не се нарушава.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (E470B)

Малтодекстрин

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Натриев нишестен глюколат (тип А)

Филмова обвивка:

Глицерол (E422)

Хипромелоза (E464)

Макрогол 6000

Магнезиев стеарат (E470B)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

28 или 30 таблетки в бяла полипропиленова опаковка за таблетки, снабдена с ограничител от полиетилен с ниска плътност и капачка от бял непрозрачен полиетилен с ниска плътност съдържаща бял сушител.

Картонена кутия с 1 опаковка от 28 или 30 таблетки.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier,
50, rue Carnot,
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020838

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.10.2002

Дата на последно подновяване: 31.03.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

