

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НОЛИПРЕЛ 2,5 mg / 0,625 mg филмирани таблетки
NOLIPREL 2,5 mg / 0,625 mg film-coated tablet

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
ИЗДАНИЕ 1	
ИЗМ. №	11-1818 / 31 03 08
Одобрено:	13 / 26.02.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 2,5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) съответстващи на 1,6975 mg периндоприл (*perindopril*) и 0,625 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество : 74,455 mg лактоза монохидрат (*lactose monohydrate*).
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла продълговата филмирана таблетка с гравирани черта от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Обичайната доза е една филмирана таблетка НОЛИПРЕЛ дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене. Ако след едномесечно лечение не се постигне контрол на кръвното налягане, дозата може да се удвои.

Пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.4)

Лечението трябва да започне в обичайната доза от една филмирана таблетка НОЛИПРЕЛ дневно.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (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) максималната доза трябва да бъде една таблетка НОЛИПРЕЛ дневно.

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.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (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.



При деца и юноши

НОЛИПРЕЛ не трябва да се прилага при деца и юноши, тъй като ефикасността и безопасността на периндоприл при тях в самостоятелно или комбинирано приложение не са проучени.

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг АСЕ инхибитор.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с прилагано лечение с АСЕ инхибитори.
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точка 4.6)

Свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към индапамид или към други сулфонамиди.
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Чернодробна енцефалопатия.
- Тежко увреждане на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.
- Основно правило е това лекарство да не се комбинира с неантиаритмични средства, удължаващи QT интервала предизвикващи torsades de pointes (вж. точка 4.5)
- Кърмене (вж. точка 4.6).

Свързани с НОЛИПРЕЛ:

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества.

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит НОЛИПРЕЛ 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:

За нискодозовата комбинация НОЛИПРЕЛ не е установена сигнификантна редукция на нежеланите лекарствени реакции в сравнение с най-ниските одобрени дозировки на отделните монокомпоненти, с изключение на хипокалиемията (вж. точка 4.8). Не може да се изключи повишена честота на реакции на непоносимост при едновременна експозиция на пациента на две нови за организма антихипертензивни средства. За свеждане до минимум на този риск, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно.

Литий:

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

Свързани с периндоприл:

Риск от неутропения/агранулоцитоза при пациенти с имунна недостатъчност:

Рискът от неутропения е свързан с дозата и типова специфичност и зависи от клиничния статус на пациента. По-рядко се наблюдава при пациенти без усложнения, но може да се появи при пациенти с бъбречна недостатъчност, особено ако е свързана с васкулитни процеси на



кола геноза, напр. системен еритематозен лупус, склеродермия в резултат или лечение с имуносупресори. Тя е обратима след прекъсване на лечението с АСЕ инхибитори. Най-добрият начин за предпазване от тези усложнения е стриктното спазване на определената дозировка. Но ако на такива пациенти трябва да се назначи АСЕ инхибитор, внимателно трябва да се прецени съотношението риск/полза.

Ангионевротичен оток (оток на Квинке):

При пациенти получаващи терапия с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл, се съобщава рядко за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. При такива случаи лечението с периндоприл незабавно се прекъсва и пациентът се наблюдава до изчезване на отока.

Ако отокът засяга само лицето и устните, той обикновено изчезва без лечение, но все пак може да се назначат антихистаминни средства за облекчаване на симптомите.

Ангионевротичен оток съчетан с оток на ларинкса може да бъде фатален. Засягането на езика, глотиса или ларинкса може да доведе до обструкция на дихателните пътища. Бързо трябва да се приложи подкожно адреналин 1:1000 (0.3 ml до 0.5 ml) и да се предприемат други подходящи мерки.

При такива пациенти не трябва отново да се предписва АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Пациенти с анамнеза за оток на Квинке, който не е бил свързан с приемането на АСЕ инхибитор, имат повишен риск от появата му при лечение с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим.

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 мембранна експозиция:

Има съобщения за пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактични реакции по време на диализа с високопропускливи (high-flux) мембрани или на афереза на липопротеини с ниска плътност с помощта на абсорбция с декстранов сулфат. АСЕ инхибиторите трябва да се избягват при тези пациенти. Тези реакции обаче могат да бъдат предотвратени чрез временно спиране на АСЕ инхибитора поне 24 часа преди началото на процедурата при пациенти, нуждаещи се както от АСЕ инхибитори, така и от LDL афереза.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли:

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с индапамид:

При увредена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят чернодробна енцефалопатия. В такъв случай приемането на диуретика веднага трябва да се преустанови.

Султоприд:

Комбинацията от индапамид и султоприд обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).



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 не трябва да се прилага при пациенти с рядко срещаните наследствени заболявания галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция.

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 преоценява.

Деца и юноши:

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 случаи 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 повишаване на 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.

Пациенти в напреднала 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.

Пациенти с установена 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 ревакуларизация. 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 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.

Други рискови популации:

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) или при пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанни тенденции към повишени стойности на серумния калий) 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.

Анемия:

Анемия се наблюдава при пациенти с трансплантиран бъбрек или при пациенти на диализа. Понижаването на хемоглобина е по-изразено при по-високи изходни стойности. Този ефект вероятно не е дозо-зависим, но може би е свързан с механизма на действие на ACE инхибиторите. Понижаването на хемоглобина е слабо, появява се след 1 до 6 месеца, след което остава стабилно. То е обратимо след спиране на лечението. Терапията може да продължи с редовен хематологичен контрол.

Хирургична интервенция:

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 / хипертрофична кардиомиопатия:

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

Черн одробна 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 спрян и да се проведе подходящо медицинско наблюдение (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия:

При някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл се наблюдава повишаване на серумния калий. Пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, неконтролиран захарен диабет или употребяващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; пациенти приемащи други лекарства свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Когато приемането на гореспоменатите продукти се счита за подходящо, препоръчва се редовен контрол на серумния калий. Този лекарствен продукт обикновено не се препоръчва при повишена плазмена концентрация на калия.

Свързани с индапамид:

Водно-електролитен баланс:

Серумен натрий:

Трябва да се изследва преди започване на лечението, а след това подлежи на редовен контрол. Всяка диуретична терапия може да предизвика понижаване на серумния натрий, което може да има сериозни последици. 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. точка 4.8 и 4.9).

Серумен калий:

Голям риск при лечение с тиазидни диуретици и техните аналози е загубата на калий и хипокалиемията. Рискът от поява на понижени стойности на серумния калий ($<3.4 \text{ mmol/l}$) 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 калия, те трябва да бъдат коригирани.

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 повишаване



серумен калций може да бъде израз на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. При такива случаи лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

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.

Хиповолемията, 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 уреята и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Спортисти:

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

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 ACE инхибитори се наблюдава обратимо повишение на литиевите концентрации и токсични реакции. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да повиши литиевите концентрации и да увеличи риска от литиева интоксикация с приема на ACE инхибитори. 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 бъбречната функция, и при нужда корекция на дозата на антихипертензивното средство.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (включително ацетилсалицилова киселина във високи дози) : приложението на нестероиден противовъзпалителен лекарствен продукт може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект при някои пациенти. При пациенти в напреднала възраст и при такива, които могат да бъдат дехидратирани, съществува риск от остра бъбречна недостатъчност, поради това се препоръчва



контролиране на бъбречната функция със започване на лечението. Пациентите трябва да бъдат рехидратирани.

Комбинации, които изискват внимание:

- Антидепресанти от имипраминовата група (трициклични), невролептици: Засилване на антихипертензивния ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).
- Кортикостероиди, тетракозактид: Отслабване на антихипертензивния ефект (задържане на соли и вода, дължаща се на кортикостероидите).
- Други антихипертензивни средства : употребата на други антихипертензивни лекарствени продукти с периндоприл/индапамид би могла да доведе до допълнителен антихипертензивен ефект.

Свързани с периндоприл:

Комбинации, които не се препоръчват:

- Калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинация), калий (соли): ACE инхибиторите намаляват индуцираната от диуретици загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на готварската сол могат да доведат до значително (потенциално летално) нарастване на серумния калий. Ако едновременната употреба е показана поради документирана хипокалиемия, те трябва да се употребяват с повишено внимание и при чест контрол на серумния калий и чрез ЕКГ.

Комбинации изискващи специално внимание:

- Противодиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамиди): Съобщения с каптоприл и еналаприл.
Употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим може да засили хипогликемичния ефект при диабетици получаващи лечение с инсулин или с хипогликемични сулфонамиди. Настъпването на епизоди на хипогликемия е много рядко (подобряване на глюкозния толеранс и в резултат на това намаляване на инсулиновите нужди).

Комбинации, които изискват внимание:

- Алопуринол, цитостатични или имunosупресивни препарати, кортикостероиди за системна употреба или прокаинамид: Едновременното приложение с ACE инхибитори може да доведе до засилен риск от левкопения.
- Анестетици: ACE инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици.
- Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): Предшестващото лечение с диуретици във високи дози може да доведе до дехидратация и до риск от хипотония, когато се започне лечение с периндоприл.

Свързани с индапамид

Комбинации, които не се препоръчват:

- Султоприд: Повишен риск от камерна аритмия, особено torsades de pointes (хипокалиемията благоприятства настъпването на тази нежелана реакция) (вж. точка 4.4).

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 напр. клас IA антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амлодипин, др.)



до фетилид, ибутилид, бретилюм, соталол); някои невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левопромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други нарколептици (примозид); други субстанции, като напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, i.v. еритромицин, халофантрин, мизоластин, миксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, i.v. винкамин, 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.
- Сърдечни гликозиди: Хипокалиемията благоприятства токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Трябва да се контролира калия и ЕКГ и при нужда да се направи преоценка на лечението.

Комбинации, които изискват внимание:

- Метформин: Лактна 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: Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените концентрации на циклоспорина, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност :

НОЛИПРЕЛ не трябва да се употребява през първия триместър на бремеността. При планирана или потвърдена бременост, колкото е възможно по-скоро трябва да се премине към друг вид лечение. Контролирани проучвания с АСЕ инхибитори не са проведени при хора, но при ограничен брой случаи на експозиция през първия триместър на бремеността не са наблюдавани малформации свързани с фетотоксичност при човека, както се отбелязва по-долу.

НОЛИПРЕЛ е противопоказан през втория и третия триместър на бремеността (вж. точка 4.3). Известно е, че продължителната АСЕ-инхибиторна експозиция през втория и третия триместър на бремеността води до фетотоксичност при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Продължителната тиазидна експозиция през третия триместър на бремеността може да намали плазмения обем в майчиния организъм, както и утероплацентарния кръвоток, което може да предизвика фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа на плода. Освен това, има редки съобщения за хипогликемия и тромбоцитопения при новороденото след експозиция близо до термина.

При настъпила експозиция с НОЛИПРЕЛ след началото на втория триместър на бремеността се препоръчва проверка с ултразвук на бъбречната функция и черепа.



Кърмене :

НОЛИПРЕЛ е противопоказан по време на кърмене

Не е известно, дали периндоприл се излъчва в майчиното мляко.

Индапамид се излъчва в майчиното мляко при човека. Индапамид има тясно сходство с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързани с намаление или даже потискане на секрецията на мляко. Биха могли да се появят свръхчувствителност към производни на сулфонамидите, хипокалиемия и ядрен иктер.

Тъй като и двата лекарствени продукта биха могли да предизвикат сериозни нежелани реакции при кърмачета, трябва да се вземе решение, дали да бъде спряно кърменето или да се спре лечението, като се вземе предвид значението на тази терапия за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Свързани с периндоприл, индапамид и НОЛИПРЕЛ:

Двете активни вещества, самостоятелно или в комбинацията НОЛИПРЕЛ, 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

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 получават хипокалиемия (серумен калий < 3.4 mmol/l).

Нарушения на кръвотворната и лимфна системи:

Много редки (<1/10,000):

- Тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.
- Анемия (вж. точка 4.4) се съобщава при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим при специфични обстоятелства (пациенти с трансплантиран бъбрек, пациенти на хемодиализа).

Нарушения на нервната система:

Нечести (>1/1,000, <1/100):

- Парестезии, главоболие, астения, чувство за световъртеж, нарушения на настроението и/или на съня.

Съдови нарушения:

Нечести (>1/1,000, <1/100):

- Хипотония – ортостатична или неортостатична (вж. точка 4.4).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести (>1/100, <1/10):

- Суха кашлица се съобщава при употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тя се характеризира с упоритостта си и изчезването си при отмяна на лечението. При наличието на този симптом трябва да се има предвид ятрогенен произход.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести (>1/100, <1/10):

- запек, сухота в устата, гадене, болки в епигастриума, променен вкус



Много редки (<1/10,000):

- панкреатит

В случай на чернодробна недостатъчност, съществува възможност за поява на чернодробна енцефалопатия (вж. точка 4.3 и 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести (>1/1,000, <1/100):

- Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при предразположени към алергични и астматични реакции лица
- Макулопапулозни обриви, пурпура, възможно влошаване на предшестващ остър дисеминиран еритематозен лупус
- Кожен обрив

Много редки (<1/10,000):

- Ангионевротичен оток (оток на Квинке) (вж. точка 4.4)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести (>1/1,000, <1/100):

- Крампи.

Изследвания:

- Хипокалиемия с особено сериозно понижаване на серумния калий при някои рискови групи (вж. точка 4.4).
- Хипонатриемия с хиповолемия, причиняващи дехидратация и ортостатична хипотония.
- Хиперурикемия и хипергликемия по време на лечението.
- Леко покачване на уреята и на серумния креатинин, обратими при спиране на лечението. Наблюдават се по-често при пациенти със стеноза на бъбречните артерии, артериална хипертония лекувана с диуретици, бъбречна недостатъчност.
- Хиперкалиемия, обикновено обратима.

Редки (>1/10,000, <1/1,000):

- хиперкалциемия.

4.9 Предозиране

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).

Началните мерки, които трябва да се вземат, включват бързо елиминиране на погълнатия продукт(и) посредством стомашна промивка и/ли 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 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.

Фармакологичен механизъм на действие

Свързан с НОЛИПРЕЛ:

НОЛИПРЕЛ води до адитивен синергизъм на антихипертензивните ефекти на двата компонента.

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), 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.

Проучванията, проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност, показваха:

- понижаване на наляганята 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.



Характеристики на антихипертензивното действие

Свързани с НОЛИПРЕЛ:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, НОЛИПРЕЛ 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.

Ефектът на нискодозовата комбинация НОЛИПРЕЛ върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност не е проучен.

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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с НОЛИПРЕЛ:

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



Свързани с периндоприл:

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. Периндоприл е лекарствен предшественик. 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.

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.

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

Обемът на разпределение е приблизително 0.2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването с плазмените протеини на периндоприлат е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

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.

Елиминацията на периндоприлат се понижава при напреднала възраст и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. При бъбречна недостатъчност е желателна корекция на дозата, в зависимост от степента на нарушението (креатининовия клирънс).

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

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. точка 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Индапамид се резорбира бързо и напълно в храносмилателния тракт.

Пиковата плазмена концентрация се достига при хора приблизително един час след перорален прием на продукта. Свързването с плазмените протеини е 79 %.

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 (22%) под формата на неактивни метаболити.

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

НОЛИПРЕЛ 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, карциногенност или тератогенен потенциал



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

14 или 30 таблетки в бял полипропиленов контейнер, снабден с ограничител от полиетилен с ниска плътност и капачка от син непрозрачен полипропилен с ниска плътност, съдържаща бял изсушаващ гел.

Картонена опаковка с 1 контейнер от 14 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
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



И-6174/18.10.2002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА – 18.10.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
02.2008

