

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NOLIPREL® Forte
НОЛИПРЕЛ® Форте

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа:

Perindopril tert-butylamine salt.....4.00 mg, еквивалентно на 3.338 mg
perindopril

Indapamide.....1.25 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Показания за приложение.

За лечение на есенциална хипертония, NOLIPREL® Forte е показан при пациенти, чието кръвно налягане не може да се контролира адекватно от самостоятелното прилагане на Perindopril.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Приема се орално.

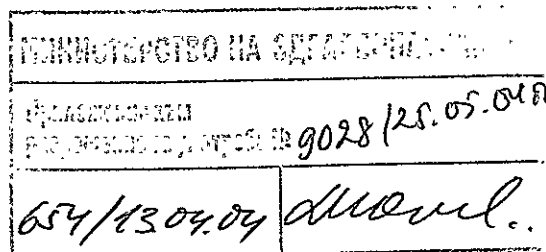
Една таблетка Noliprel® Forte дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене. При възможност се препоръчва индивидуално титриране на дозата с компонентите на лекарството. При подходящи клинични случаи може да се премине директно от монотерапия към Noliprel® Forte.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (виж Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min), лечението е противопоказано. При пациенти с креатининов клирънс по-голям или равен на 30 ml/min или по-нисък от 60 ml/min се препоръчва лечението да започне с адекватна промяна в дозировката на комбинацията. При креатининов клирънс по-голям от 60 ml/min, не се изисква промяна в дозировката.

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

Деца



Noliprel[®] Forte не бива да се прилага при деца, тъй като ефективността и поносимостта на perindopril при самостоятелното му и комбинирано прилагане при деца не е проучена.

4.3. Противопоказания

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL:

- Свръхчувствителност към perindopril или друг ACE инхибитор.
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с прилагано лечение с ACE инхибитори.
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.
- Бременност.
- Кърмене.
- Препаратът обикновено не се препоръчва в случай на:
 - Комбиниране с калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли, литиеви препарати (виж Лекарствени взаимодействия).
 - Билатерална стеноза на бъбречната артерия или при единствен функциониращ бъбрек.
 - Повишени стойности на серумния калий.

СВЪРЗАНИ С INDAPAMIDE:

- Свръхчувствителност към 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, предизвикващи torsades de pointes (виж Лекарствени взаимодействия).

СВЪРЗАНИ С NOLIPREL[®] FORTE:

Във връзка с отсъствието на достатъчен терапевтичен опит NOLIPREL[®] Forte 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

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL:

РИСК ОТ НЕУТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИМУННА НЕДОСТАТЪЧНОСТ:

Рискът от неутропения е свързан с дозата и типовата специфичност и зависи от клиничния статус на пациентите. По-рядко се наблюдава при пациенти без усложнения.



но може да се появи при пациенти с бъбречна недостатъчност, особено ако е свързана с колагеноза на съдовете, напр. системен lupus erythematosus, склеродермия или лечение с имunosупресори. 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/ефективност.

АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК (ОТОК НА КВИНКЕ):

При пациенти, получаващи терапия с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително perindopril, 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 пациентите се наблюдават до изчезване на отока.

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

Ангионевротичен оток 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 въведе подкожно адреналин 1:1 000 (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 (виж Противопоказания).

Пациенти с анамнеза за оток на Квинке, който не е бил свързан с приемането на АСЕ инхибитор, имат повишен риск от появата му при терапия с 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 имуноterapia 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 афереза на липопротеини с ниска плътност с помощта на абсорбция с декстранов сулфат. АСЕ-инхибиторите трябва да се избягват при пациенти по време на диализа с високопропускливи (high-flux) мембрани или афереза на LDL-липопротеини с помощта на абсорбция с декстранов сулфат. 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.



СВЪРЗАНИ С INDAPAMIDE:

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

Специални предпазни мерки при употреба

СВЪРЗАНИ С NOLIPREL® FORTE:

БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининови 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 би трябвало да се прекъсне и по възможност да се продължи с по-ниска доза или само с един от препаратите.

При такива пациенти медицинското наблюдение трябва да включва често контролиране на калия и креатинина в серума, две седмици след началото на лечението и 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 реналните артерии.

ХИПОТЕНЗИЯ И ЗАГУБА НА ВОДА И ЕЛЕКТРОЛИТИ:

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

Една значителна хипотензия може да наложи влючване на венозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотензия не е контраиндикация за продължаване на лечението. След възстановяване на нормалния кръвен обем и кръвно налягане лечението може да започне отново с по-ниска доза или само с един от компонентите.

СЕРУМЕН КАЛИЙ:

Комбинацията на perindopril и indapamide не може да предотврати 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.

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL:

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 АСЕ инхибитор, то продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преоценява.

ДЕЦА:

Ефективността и поносимостта на perindopril при самостоятелното му и комбинирано прилагане при деца не е проучена.

РИСК ОТ АРТЕРИАЛНА ХИПОТЕНЗИЯ 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 продължителна диуретична терапия), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случаи на стеноза на реналните артерии, некомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит.

Следователно блокирането на тази система 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 на лечението.

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

НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ:

Преди началото на терапията трябва да се изследват бъбречната функция и серумния калий. Началната доза в последствие трябва 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 хипотензия.

ПАЦИЕНТИ С УСТАНОВЕНА АТЕРОСКЛЕРОЗА:

Риск от хипотензия 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 ХИПЕРТЕНЗИЯ:

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

Лечението трябва да започне в болница с ниска доза и контролиране на бъбречната функция и серумния калий, тъй като при някои пациенти се развива функционална бъбречна недостатъчност, която изчезва след прекратяване на терапията.

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 с ниска



начална доза. Лечението с бета-блокери при хипертоници с коронарна недостатъчност не бива да се отменя: АСЕ инхибитора 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 АСЕ инхибиторите.

Понижаването на хемоглобина е слабо, появява се след 1 до 6 месеца, след което остава стабилно. След прекъсване на лечението изчезва. Терапията може да продължи с редовен хематологичен контрол.

ХИРУРГИЧНА ИНТЕРВЕНЦИЯ

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да предизвикат хипотензия при анестезия, особено когато използваният анестетик е с потенциална хипотензивна активност. Затова се препоръчва два дни преди хирургичната намеса да се прекъсне приемането на АСЕ инхибитори с продължително действие, такива като периндоприл.

СТЕНОЗА НА АОРТАТА/ ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ:

При пациенти с обструкция на изходящия ствол от лявата камера, АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с предпазливост.

СВЪРЗАНИ С INDAPAMIDE:

ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТЕН БАЛАНС:

Серумни нива на натрия:

Трябва да се изследват преди началото на терапията, а след това редовно да се контролират. Всяка диуретична терапия може да предизвика понижаване на нивото на натрия, което може да има сериозни последствия. Намаляването на натрия може да бъде в началото асимптомно и затова е необходимо редовно да се изследва. Контролирането трябва да бъде по-често при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с цироза (виж Нежелани ефекти и предозиране).

Серумни нива на калия:

Голям риск при терапия с тиазидни диуретици и техни аналози е излъчването на калий с хипокалиемия. Рискът от появата на намалени стойности на калия ($< 3.4 \text{ mmol/l}$) трябва да се предотвратява при високо-рискови групи пациенти, като пациенти в напреднала възраст и/или болни с недोхранване, с или без полимедикация; при цироза с отоци и асцит, коронарна болест и сърдечна недостатъчност.

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

Рискови са и пациентите 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 открият ниски стойности на калия, се налага да бъдат коригирани.

Серумни нива на калция:

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат умерено и преходно повишаване на плазмената концентрация на калция. Едно значително високо серумно ниво на калция може да бъде свързано с недиагностициран хиперпаратироидизъм. При такива случаи лечението трябва да се прекъсне преди да бъде извършено изследване на паратироидната функция.

Кръвна захар:

Проследяването на кръвната захар е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

Пикочна киселина:

При хиперурикемични пациенти е повишен рискът от поява на подагрозни пристъпи.

Бъбречна функция и диуретици:

Тиазидните диуретици и техните аналози са напълно ефективни само при нормална бъбречна функция или при минималното и увреждане (стойности на серумния креатинин по-ниски от 25 mg/l, т.е. 220 micromol/l за възрастни). При пациенти в напреднала възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат оценявани според възрастта, теглото и пола по формулата на Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0.814 \times \text{серумен креатинин}$$

Където: възрастта се представя в години

телесното тегло – kg

серумният креатинин – micromol/l

Тази формула е подходяща за мъже в напреднала възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на резултата по 0.85.

Хиповолемията, появила се в резултат на загубата на вода и натрий в началото на диуретичната терапия, предизвиква намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на серумните стойности на креатинина и уреята. Тази преходна бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши една налична бъбречна недостатъчност.

Спортисти:

Спортистите трябва да знаят, че това лекарство съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

СВЪРЗАНИ С NOLIPREL® FORTE:

Комбинации, които НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ:

+ Литиеви препарати:

Повишаването на плазмената концентрация на лития може да доведе до симптоми на предозиране, което се наблюдава при безсолен хранителен режим (намалена бъбречна екскреция на лития). Но ако е неизбежно комбинирането на инхибитор на



ангиотензин-конвертиращия ензим с калий-съхраняващ диуретик, серумните нива на лития трябва стриктно да се проследяват и дозата да се коригира.

Комбинации, изискващи специално внимание:

+ **Антидиабетични средства (инсулин и сулфонамиди с хипогликемична активност).**

Описани са за captopril и enalapril.

Използването на АСЕ инхибитори може да увеличи хипогликемичния ефект на инсулиновите или сулфанилурейните продукти при диабетици. Много рядко се появяват хипогликемични състояния (повишен глюкозен толеранс водещ до намаляване нуждите от инсулин).

+ **Baclofen**

Повишава антихипертензивния ефект.

Необходимо е контролиране на артериалното налягане и бъбречната функция, както и адаптиране на дозата на антихипертензивното средство.

+ **НСПВС (системни), високи дози салицилати**

Остра бъречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация). Пациентът трябва добре да се рехидратира; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението.

Комбинации, които изискват внимание:

+ **Трициклични антидепресанти (група на имипрамина), невролептици:**

Повишават антихипертензивния ефект и увеличават риска от ортостатична хипотензия (адитивен ефект).

+ **Кортикостероиди, tetracosactide**

Намален антихипертензивен ефект (задръжка на соли и вода, дължаща се на кортикостероидите).

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL

Комбинации, които НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ:

+ **Калий-съхраняващи диуретици (spironolactone, triamterene, самостоятелно или в комбинация...), калий (соли)**

Повишени серумни нива на калия (възможно летални), особено в случай на бъбречна недостатъчност (засилване на калий-съхраняващия ефект). Продукти, повишаващи стойностите на калия, не бива да се комбинират с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, освен ако стойностите на калия са ниски.

+ **Анестетици**

АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивния ефект на някои анестетици.

+ **Allopurinol, цитостатици или имunosупресивни средства, кортикостероиди или procainamide**



Едновременното прилагане с АСЕ инхибитори може да доведе до засилен риск от левкопения.

+ Антихипертензивни средства

Засилват хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

СВЪРЗАНИ С INDAPAMIDE

Комбинации, които НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ:

+ Не-антиаритмични средства, които удължават QT-интервала или предизвикват torsades de pointes (astemizole, bepridil, erythromycin IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfenadine, vincamine):

Torsades de pointes (ниските стойности на калия, както брадикардията и един предшествуващ удължен QT интервал са рискови фактори).

В случаи на хипокалиемия да се използват средства, не предизвикващи като нежелан ефект torsades de pointes.

Комбинации, изискващи специално внимание:

+ НСПВС (системни), високи дози салицилати:

Възможно е намаляване на антихипертензивния ефект на indapamide.

Остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (намалена гломерулна филтрация).

Да се рехидратира пациентът; да се проследи бъбречната функция в началото на лечението.

+ Средства, предизвикващи хипокалиемия: amphotericin B (IV), глюко- и минералокортикоиди (системни), tetracosactide, очистителни:

Повишава се рискът от хипокалиемия (адитивен ефект).

Да се проследява серумния калий и при необходимост да се коригира. Особено внимание е необходимо при съпътстваща терапия със сърдечни гликозиди. Да се използват нестимулиращи лаксативи.

+ Сърдечни гликозиди

Ниските стойности на калия засилват токсичните ефекти на сърдечните гликозиди.

Да се контролират нивата на калия и ЕКГ и ако е необходимо, наново да се обсъди лечението.

Комбинации, изискващи внимание:

+ Калий-съхраняващи диуретици (amiloride, spironolactone, triamterene)

Такава рационална комбинация, подходяща при определени пациенти, не изключва възможността от появата на хипокалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет, хиперкалиемия.

Да се проследява серумния калий, ЕКГ и при необходимост да се преоцени терапията.

+ Антиаритмични средства, предизвикващи torsades de pointes: Клас Ia антиаритмични средства (quinidine, hydroquinine, disopyramide)



bretylium, sotalol

Torsades de pointes (предразполагащи фактори са хипокалиемия, брадикардия и предшестващ удължен QT интервал).

Да се прави профилактика на хипокалиемията, при необходимост тя да се коригира, контролира се QT интервала. В случай на torsades de pointes не се назначават антиаритмични средства (препоръчва се pacemaker).

+ Metformin

Лактатацидозата, дължаща се на метформин, може да е свързана с евентуална функционална бъбречна недостатъчност вследствие на употребата на диуретици и особено на бримкови диуретици.

Противопоказано е използването на метформин при серумно ниво на креатинина над 15 mg/l (135 micromols/litre) при мъже и 12 mg/l (110 micromols/litre) при жени.

+ Йод-съдържащи контрастни средства

В случай на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от появата 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.

+ Трициклични антидепресанти (група на имипрамина), невролептици

Засилват антихипертензивния ефект и увеличават риска от ортостатична хипотензия (адитивен ефект).

+ Калциеви соли

Риск от хиперкалциемия, свързан с понижената бъбречна екскреция на калций.

+ Cyclosporin

Риск от повишаване на серумния креатинин без промяна в плазмените нива на циклоспорина, дори при отсъствие на загуба на соли и вода.

+ Кортикостероиди, tetracosactide (системни)

Намален антихипертензивен ефект (задръжка на вода и соли дължащи се на кортикостероидите).

4.6. Бременност и кърмене

Тъй като тази комбинация включва ACE инхибитор, Noliprel® Forte контраиндициран по време на бременност и кърмене.

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL:

Бременност:

На хора не са провеждани подходящи и добре-контролирани изследвания. ACE инхибиторите преминават плацентарната бариера и могат да предизвикат фетална и неонатална заболяемост и смъртност, ако се прилагат на бременни жени.



Въздействието на ACE инхибиторите върху плода по време на втория и третия триместър може да предизвика неонатална хипотензия, бъбречна недостатъчност, деформации на лицето или черепа и/или смърт. Има съобщения, че олигохидрамнион у майката също намалява бъбречната функция на плода. Във връзка с олигохидрамнион има съобщения за контрактури на крайниците, краниофациални деформации, хипоплазия на белия дроб и забавен вътреутробен растеж на плода. Деца, които *in utero* са били изложени на въздействието на ACE инхибитори, трябва внимателно да се наблюдават за хипотензия, олигурия и хиперкалиемия. Олигурията трябва да се лекува с поддържане на кръвното налягане и бъбречната перфузия.

Наблюдавани са случаи на забавен вътреутробен растеж, преждевременно раждане, отворен ductus arteriosus и смърт на плода, но не е установено дали причината е била свързана с инхибирането на ACE или с подлежащата патология от страна на майката. Не е известно, дали ограниченото въздействие само през първия триместър може да окаже нежелани ефекти върху плода. Жени, които по време на терапия с ACE инхибитор установят, че са бременни, трябва да бъдат информирани за потенциалната опасност за плода.

Кърмене

ACE инхибиторите могат да се екскретират с кърмата и не е установено какви ефекти имат върху кърмачета. Препоръчва се майките-кърмачки да не кърмят по време на приемането на ACE инхибитор.

СВЪРЗАНИ С INDAPAMIDE:

Бременност

Основно правило е, да се избягва приемането на диуретици при бременност и никога не трябва да се използват за лечение на физиологичните отоци (затова не изискват лечение) по време на бременността. Диуретиците могат да предизвикат фето-плацентарна исхемия с риск за увреждане на растежа на плода.

Въпреки това диуретиците изпълняват важна роля в лечението на отоци от сърдечен, чернодробен и бъбречен произход при бременните жени.

Кърмене

Indapamide се екскретира в малки количества с кърмата. Въпреки това не се препоръчва по време на кърмене поради:

- намаляване и дори супресия на секрецията на мляко,
- нежеланите ефекти, особено върху биологични показатели (серумни нива на калия),
- принадлежността му към групата на сулфонамидите с риск от алергични реакции и ядрен иктер.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL, INDAPAMIDE И NOLIPREL® FORTE :

Нито една от двете активни съставки, а също и Noliprel® Forte не повлияват състоянието



на бдителността, но при някои пациенти може да настъпят индивидуални реакции с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на терапията или при комбиниране с друг антихипертензивен медикамент.

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

4.8. Нежелани ефекти

СВЪРЗАНИ С NOLIPREL® FORTE:

Въвеждането на perindopril инхибира системата ренин-ангиотензин-алдостерон и води до намаляване на загубата на калий, предизвикана от indapamide. При клинични опити в някои случаи е наблюдавано понижаване на серумния калий. Това е наблюдавано при 4% от пациентите след прилагане на Noliprel® Forte в продължение на 12 седмици и е било по-малко от 3.4 mmol/l. След 12-седмично лечение средното понижаване на серумния калий е било 0.20 mmol/l.

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL:

Клинични:

- Главоболие, астения, световъртеж, нарушения на настроението и/или съня, мускулни крампи.
- Хипотензия, ортостатична или не (виж Специални предпазни мерки за употреба).
- Кожни обриви.
- Епигастрална болка, анорексия, гадене, болки в корема, нарушения на вкусовите усещания.
- При прилагане на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се наблюдава суха кашлица. Тя се характеризира със своята продължителност и изчезва след прекратяване на терапията. При поява на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология.
- По-рядко: ангионевротичен оток (оток на Quincke) (виж Специални предупреждения).

Лабораторни показатели:

- Леко увеличаване на плазмените нива на уреята и креатинина, което е обратимо след прекратяване на лечението. Това увеличаване се наблюдава по-често в случаите на стеноза на реналните артерии, артериална хипертония, лекувана с диуретици, бъбречна недостатъчност.
- Увеличаване на серумния калий, обикновено преходно.
- Анемия (виж Специални предпазни мерки за употреба) при терапия с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се наблюдава при специфични условия (пациенти с трансплантиран бъбрек, пациенти на хемодиализа).

СВЪРЗАНИ С INDAPAMIDE:

Клинични:

Нежеланите ефекти са главно дозо-зависими.



- Чернодробна енцефалопатия може да се развие при увреждания на черния дроб (виж Противопоказания и Предупреждения).
- Реакции на свръхчувствителност, основно дерматологични, при пациенти, предразположени към алергични и астматични прояви.
- Макулопапуларен обрив, ригрига, възможно обостряне на наличен системен *lupus erythematosus*.
- Гадене, запек, сухота в устата, световъртеж, астения, парестезии, главоболие - наблюдават се рядко и обикновено отслабват с намаляване на дозата.
- В много рядки случаи панкреатит.

Лабораторни показатели:

Нежеланите ефекти са главно дозо-зависими.

- Излъчване на калий със сериозна хипокалиемия; особено при някои рискови групи пациенти (виж Предпазни мерки при употреба).
- Хипонатриемия с придружаваща хиповолемия, водещи до дехидратация и ортостатична хипотензия. Едновременната загуба на хлорни йони вторично води до появата на компенсаторна метаболитна алкалоза. Този ефект е слаб и се появява рядко.
- По време на лечението се повишават серумните концентрации на пикочната киселина и глюкозата : използването на такива диуретици при пациенти, страдащи от подагра и диабет, трябва внимателно да се прецени.
- Много по-рядко хематологични разстройства - тромбоцитопения, левкопения, агранулоцитоза, апластична анемия и хемолитична анемия.
- Много рядко - хиперкалцемия.

4.9. Предозиране

Най-характерните симптоми в случай на предозиране са хипотензия, съпроводена понякога от гадене, повръщане, мускулни крампи, световъртеж, сънливост, обърканост, олигурия, която може да прерастне в анурия (дължаща се на хиповолемията). Може да настъпят нарушения във водно-солевия баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Началните мерки, които трябва да се вземат включват бързо елиминиране на веществото посредством стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от коригиране на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специални лечебни заведения.

При значителна хипотензия пациентът се поставя 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 използва друг метод на увеличаване на обема.

Периндоприлат, активната форма на perindopril, е диализируем (виж Фармакокинетични свойства).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

ИНХИБИТОР НА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРАЦИЯ ЕНЗИМ И ДИУРЕТИК, ДЕЙСТВАЩ ВЪРХУ КОРТИКАЛНИЯ ДИЛУЦИОНЕН СЕГМЕНТ КАТО ФИКСИРАНА КОМБИНАЦИЯ .



(C09B04A: сърдечно-съдова система)

Noliprel® Forte е комбинация на периндоприл терт-бутиламинава сол, един инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, и индапамид, един хлорсулфамоилен диуретик. Неговите фармакологични свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно, и допълнително от тези, дължащи се на адитивния синергизъм в резултат на комбинирането на двата препарата.

ФАРМАКОЛОГИЧЕН МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

СВЪРЗАН С NOLIPREL® FORTE :

Noliprel® Forte води до адитивен синергизъм по отношение на антихипертензивния ефект на двата компонента.

СВЪРЗАН С PERINDOPRIL:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ – инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (вазоконстриктор); допълнително ензимът стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора и стимулира разграждането на брадикинин (вазодилатор) до неактивни хептапептиди.

Това води до следния резултат:

- намаляване на алдостероновата секреция,
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостеронът не може да осъществява отрицателната обратна връзка,
- намаляване на тоталното периферно съдово съпротивление, преимуществено в областта на съдовете, кръвоснабдяващи мускулите и бъбреците, без поява на придружаваща ретенция на сол и вода или рефлекторна тахикардия при продължително лечение.

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

Perindopril оказва своето действие чрез активния си метаболит perindoprilate. Другите метаболити са неактивни.

Perindopril намалява работата на сърцето:

- чрез вазодилатиращия си ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините: намалява пред-натоварването.
- Намалява общото периферно съдово съпротивление: намалява след-натоварването.

Изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намаляване на налягането при напълване на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на ударния обем на сърцето и се подобрява кардиалният индекс,
- увеличаване на регионалния кръвен ток в мускулите.

Подобряват се и резултатите след физическо натоварване.

СВЪРЗАН С INDAPAMIDE:



Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично близък до тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент (проксималната част на дисталния тубул). Това повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по-малка степен - екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНОТО ДЕЙСТВИЕ

СВЪРЗАНА С NOLIPREL® FORTE:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, Noliprel® Forte предизвиква дозо-зависим антихипертензивен ефект по отношение на диастоличното и систоличното артериално налягане при легнало или изправено положение на тялото. Този антихипертензивен ефект е с продължителност 24 часа. Понижаването на кръвното налягане се постига за по-малко от месец без тахифилаксия; прекратяването на лечението не предизвиква rebound effect. Клинични опити са показали, че едновременното прилагане на perindopril и indapamide води до синергизъм по отношение на антихипертензивния ефект в сравнение с предизвикания от всеки препарат при самостоятелното му прилагане.

СВЪРЗАНА С PERINDOPRIL:

Perindopril е активен при всички степени на хипертония : лека , умерена или тежка. Понижаване на диастоличното и систоличното артериално налягане се наблюдава при легнало или изправено положение на тялото.

Антихипертензивната активност след приемане на еднократна доза е максимална между 4 и 6 час и продължава над 24 часа.

Наблюдава се голяма степен на остатъчно инхибиране на ангиотензин-конвертиращия ензим след 24 часа, около 80 %.

При пациенти, отговарящи на терапията, нормализирането на артериалното налягане се постига след един месец и се поддържа без да се наблюдава тахифилаксия.

Прекратяването на лечението не води до rebound effect по отношение на хипертензията.

Perindopril притежава вазодилатиращо действие и възстановява еластичността на главните артериални стволоче, коригира хистоморфометричните промени в резистивните артерии и предизвиква редуциране на левокамерната хипертрофия.

При необходимост, комбинирането с тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм. Комбинирането на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелното приложение на диуретика.

СВЪРЗАНА С INDAPAMIDE:

Indapamide, прилаган като монотерапия, проявява антихипертензивен ефект, който се наблюдава



24 часа. Този ефект се проявява при дози, при които диуретичните му свойства са минимални.

Антихипертензивното действие е пропорционално на подобрението на състоянието на артериите и намаляването на общото и артериолното периферно съдово съпротивление. Indapamide редуцира левокамерната хипертрофия.

С повишаване на дозата на тиазидните диуретици и техните аналози антихипертензивният ефект достига едно плато, докато нежеланите реакции продължават да се задълбочават. Ако лечението не е ефективно, не трябва да се прави опит, дозата да се повишава.

След кратки, средни и продължителни срокове на наблюдение на хипертоници, получаващи индапамид, е установено, че той:

- не променя липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерола и HDL-холестерола;
- не повлиява въглехидратния метаболизъм, дори при диабетици с хипертония.

5.2. Фармакокинетични свойства

СВЪРЗАНИ С NOLIPREL® FORTE:

Едновременното прилагане на perindopril и indapamide не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение с тези при самостоятелното им прилагане.

СВЪРЗАНИ С PERINDOPRIL:

След орално приемане периндоприл се резорбира бързо. Процентът на резорбция е 65 до 70 % от приетата доза.

Периндоприл се хидролизира до периндоприлат, който е инхибиторът на ангиотензин-конвертиращия ензим. Количеството на perindoprilate зависи от приетата храна. Пикът на плазмената концентрация на периндоприлат се достига след 3-4 часа. Свързването му с плазмените протеини е под 30 %, и зависи от концентрацията.

След многократно прилагане на периндоприл като еднократна дневна доза, равновесно състояние се достига средно след 4 дни. Ефективното време на полу-елиминиране на периндоприлат е около 24 часа.

Плазмената концентрация на периндоприлат е значимо по-висока при пациенти с креатининов клирънс под 60 ml/min, независимо дали са пациенти с бъбречна недостатъчност или такива в напреднала възраст. Елиминирането е забавено и при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Клирънсът на периндоприл при диализа е 70 ml/min.

При пациенти с цироза кинетиката на perindopril е променена: чернодробният клирънс на изходното вещество се намалява на половина. Количеството на образувания се периндоприлат, обаче, не се намалява и затова не е необходимо да се коригира дозата.



Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим преминават през плацентарната бариера.

СВЪРЗАНА С INDAPAMIDE:

Indapamide се резорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

Пикът на плазмената концентрация при хора се достига приблизително един час след оралното прилагане на препарата. Свързването с плазмените протеини е 79 %.

Времето на полу-елиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократното въвеждане не води до кумулация. Екскрецията е главно с урината (70 % от дозата) и фекалиите (22 %) под форма на неактивни метаболити.

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Noliprel® Forte притежава малко по-висока токсичност в сравнение с тази на неговите компоненти. При плъхове не се наблюдава потенциране на реналната симптоматика. Комбинацията, обаче, предизвиква гастро-интестинална токсичност при кучета и токсичните ефекти върху майката са повишени при плъхове (в сравнение с perindopril). Въпреки това, тези нежелани ефекти се наблюдават при дози, в сравнение с които, използваните терапевтични дози се намират в обсега на сигурно безопасните.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Помощни вещества

Colloidal hydrophobic silica, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката.

Блистерни опаковки (PVC/алуминий) (затворени херметически чрез нагряване) в саше (полиестер/алуминий/полиетилен), съдържащо изсушител (силициев гел). 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, или 500 таблетки в картонена кутия.

6.6. Инструкции за използване.

Не е приложимо.



7. **ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
LES LABORATORIES SERVIER
22, rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine
FRANCE

8. **РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**
20020838

9. **ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ**
18.10.2002

10. **ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**
12/2002

