

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020857
Разрешение № 38289 / 02-10-2017
Оборудване №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg филмирани таблетки
Noliprel 2.5 mg / 0.625 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: 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.
Гравиранията черта не е предназначена за делене на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg е показан за есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната доза е една филмирана таблетка Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg 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.

Специални популации

Хора в напреднала възраст (вж. точка 4.4)

Лечението трябва да започне в обичайната доза от една филмирана таблетка Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg 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 2,5 mg / 0,625 mg 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.

Педиатрична популация

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

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 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 2.5 mg/0.625 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).

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.
- Основно правило е това лекарство да не се комбинира с неантиаритмични средства, удължаващи QT интервала и предизвикващи torsades de pointes (вж. точка 4.5).
- Кърмене (вж. точка 4.6).

Свързани с Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg:

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

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит Нолипрел 2,5 mg / 0,625 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:

За нискодозовата комбинация Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg 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:

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

Комбинирането на периндоприл с калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или заместители на солта, 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. точка 4.8).

Свръхчувствителност/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. 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 предшестваш ангионевротичен оток на лицето, а С-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



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.

Едновременна употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):

При пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да има повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, с или без респираторно нарушение) (вж.точка 4.5).

Анафилактикоидни реакции по време на десенсибилизация

Има единични съобщения за пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, при които са наблюдавани продължителни животозастрашаващи анафилактикоидни 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.

Анафилактикоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL)

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

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.

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 анафилактикоидни реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен агент от различен клас.

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



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 чернодробна енцефалопатия. 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 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.



Помощни вещества

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg 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.

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 случаи на стеноза на бъбречните артерии, застойна сърдечна недостатъчност или цирроза 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.

Хора 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.

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 реваскуларизация. 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 2,5 mg / 0,625 mg се предприше 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 ACE-инхибиторите трябва да се употребяват с повишено внимание.

Чернодробна недостатъчност

Рядко, ACE-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 ACE-инхибитори, които развият жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, ACE-инхибиторът трябва да бъде спрян и да се проведе подходящо медицинско наблюдение (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия

Повишавания на серумния калий се наблюдават при някои пациенти лекувани с ACE-инхибитори, включително периндоприл. 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, други ACE-инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имунопотискащи средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм). 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. Ако едновременната употреба на гореспоменатите лекарства



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 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 последствия. 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).

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 недохранване, 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 повишението на 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. $220 \text{ } \mu\text{mol/l}$ 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 уреата и креатинина. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последици 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. 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 аспирин > 3 g/ден):** когато ACE-инхибитори се въвеждат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на ACE-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 – периодично.

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:



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, предизвикващи хиперкалиемия

Някои лекарства или терапевтични класове могат да увеличат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, НСПВС, хепарини, имунопотискащи средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия.

Комбинации, които са противопоказани (вж. 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.

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 органично увреждане комбинираното лечение с АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, 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).
- **Естрамустин:** 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 агенти) 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.

- **Рацекадотрил:** известно е, че АСЕ инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да се увеличи, когато се използват едновременно с рацекадотрил (лекарство, използвано срещу остра диария).

- **mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):** при пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори може да има повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

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.

- **Анестетици:** АСЕ-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.

- **Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):** Повишен риск от ангиоедем поради отслабеното от глиптина действие на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) при пациенти, едновременно лекувани с АСЕ-инхибитор.

- **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 напр. клас IA антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилюм, соталол); някои невролептици (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, 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 B (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.
- **Алопуринол:** Комбинираното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

Комбинации, които изискват внимание:

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на всяко едно от веществата в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето, Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg не се препоръчва през първото тримесечие от бременността. Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg е противопоказан по време на второто и третото тримесечие от бременността.

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg е противопоказан по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или приема на Нолипрел 2,5 mg / 0,625 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 намали плазменния 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.

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

Кърмене:

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg е противопоказан 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 или метаболитите му в човешкото мляко. 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 и хипокалиемия.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид е противопоказан 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

Свързани с периндоприл, индапамид и Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg:

Двете активни вещества, самостоятелно или в комбинацията Нолипрел 2,5 mg / 0,625 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 2,5 mg / 0,625 mg получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при периндоприл и индапамид, приемани поотделно, са: намален апетит, замаяност, главоболие, парестезия, световъртеж, дисгеузия, зрителни нарушения, шум в ушите, хипотония, кашлица, диспнея, коремни болки, епигастриални болки, запек, диария, диспепсия, гадене, повръщане, сухота в устата, сърбеж, обрив, макулопапулозен обрив, мускулни спазми, астения.

б. 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	-
Нарушения на кръвоносната и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Апластична анемия	-	Много редки
	Панцитопения	Много редки	Много редки



	Левкопения	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Ензим-специфична хемолитична анемия	Много редки	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (реакции, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и астматични реакции)	-	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Чести	-
	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране (вж. точка 4.4)	Нечести*	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	С неизвестна честота
	Хиперкалциемия	-	Редки
	Хипокалиемия с особено сериозно понижаване на нивата на калия при някои рискови групи (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
Психични нарушения	Промяна на настроението	Нечести	-
	Разстройство на съня	Нечести	-
	Объркване	Много редки	-
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	-
	Главоболие	Чести	Редки
	Парестезия	Чести	Редки
	Световъртеж	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	-	С неизвестна честота
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	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*	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-
	Диспнея	Чести	-
	Бронхоспазъм	Нечести	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	-
	Епигастриална болка	Чести	-
	Запек	Чести	Редки
	Диария	Чести	-
	Диспепсия	Чести	-
	Гадене	Чести	Редки
	Повръщане	Чести	Нечести
	Сухота в устата	Чести	Редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	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	Мускулни спазми	Чести	-
	Възможно влошаване на вече съществуващ	-	Нечести*



система и съединителната тъкан	остър дисеминиран лупус еритематозус		
	Артралгия	Нечести*	-
	Миалгия	Нечести*	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки
	Остра бъбречна недостатъчност	Много редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	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.

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 полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

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: C09BA04

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg е комбинация от аргининовата сол на периндоприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим и индапамид, хлорсулфамоилол 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 2,5 mg / 0,625 mg:

Нолипрел 2,5 mg / 0,625 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 2,5 mg / 0,625 mg:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, Нолипрел 2,5 mg / 0,625 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.

Ефекта на ниската доза комбинация Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност, не е проучван.

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

При RISXEL, хипертоници с ЛКХ (дефинирана като лявокамерен мас-индекс (ЛКХИ) $> 120 \text{ g/m}^2$ при мъже и $> 100 \text{ g/m}^2$ 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 ($-10,1 \text{ g/m}^2$) спрямо групата, лекувана с еналаприл ($-1,1 \text{ g/m}^2$) 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, достигнати за Нолипрел 2,5 mg / 0,625 mg и Нолипрел Форте 5mg / 1,25 mg.



По отношение на кръвното налягане, оценените средни междугрупови разлики в рандомизираната популация са $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) съответно за систолното кръвно налягане и $-2,3 \text{ mmHg}$ (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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ 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 АСЕ 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 представляващите 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Нолипрел 2,5 mg / 0,625 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. Свързването с плазмените протеини на периндоприлат е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но е зависимо 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

Свързването 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 (22%) под 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 2,5 mg / 0,625 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 син непрозрачен полиетилен с ниска плътност, съдържаща 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

20020837

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:

