

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нолипрел Би-Форте 10 mg/2,5 mg филмирани таблетки
Noliprel Bi-Forte 10 mg/2.5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 6,79 mg периндоприл (*perindopril*), еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла, кръгла филмирана таблетка с диаметър 8 mm и радиус при извивката 11 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Нолипрел Би-Форте е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл и индапамид давани едновременно в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една таблетка Нолипрел Би-Форте дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин и преди хранене.

Специални популации

Старческа възраст (вж. точка 4.4)

При пациенти в напреднала възраст серумният креатинин трябва да се оцени в зависимост от възрастта, телесното тегло и пола. Пациенти в напреднала възраст могат да бъдат лекувани, ако бъбречната функция е нормална и като се има предвид отговора на кръвното налягане.

Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

При тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min) лечението е противопоказано.

Обичайното медицинско проследяване включва чест контрол на креатинина и калия.

Чернодробна недостатъчност (вж. точки 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 Нолипрел Би-Форте при деца и юноши още не е установена. Няма налични данни. Нолипрел Би-Форте 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 към друг АСЕ инхибитор;
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с предишно прилагано лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.4);
- Наследствен/идиопатичен ангиоедем;
- Вторият и третият триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6);
- Едновременна употреба на Нолипрел Би-Форте с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- Едновременната употреба при лечение със сакубитрил/валсартан, Нолипрел Би-Форте не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Свързани с индапамид:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг сулфонамид
- Тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min)
- Чернодробна енцефалопатия
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Хипокалиемия

Свързани с Нолипрел Би-Форте:

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

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, Нолипрел Би-Форте не трябва да се използва при:

- Пациенти на диализа
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид:

Литиеви препарати

Комбинацията от литиеви препарати и комбинацията на периндоприл с индапамид обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл:

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

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

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

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

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

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия се съобщават при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се среща рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително повишено внимание при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при съществуваща бъбречна недостатъчност. Някои от тези пациенти са развили сериозни инфекции, които в отделни случаи не са отговорили на интензивно антибиотично лечение. В случай на използване на периндоприл при такива пациенти се препоръчва периодично изследване на левкоцитите, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка проява на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертония:

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

Свърхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се съобщават рядко при пациенти лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Той може да настъпи по всяко време в хода на лечението. В такива случаи лечението с периндоприл трябва да се прекрати незабавно и трябва да се назначи съответен контрол до настъпване на пълно обратно развитие на симптоматиката, преди освобождаване на пациента. В случаите, при които отокът засяга само лицето и устните, това състояние обичайно преминава без лечение, въпреки че има полза от антихистаминови средства за облекчаване на симптоматиката.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса с вероятност за обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи подходящо лечение, което включва подкожно приложение на адреналинов разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.

При пациенти от черната раса, получаващи АСЕ инхибитори, се съобщава за по-висока честота на ангиоедем, отколкото при лица от бялата раса.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем несвързан с АСЕ-инхибиторно лечение са с повишен риск от ангиоедем по време на лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Чревен ангиоедем се съобщава рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са се оплаквали от болка в корема (с или без гадене или повръщане), в някои случаи не е имало предшестваш лицев ангиоедем, а нивата на C-1 естеразата са били нормални. Ангиоедем е бил диагностициран чрез различни процедури, включително абдоминална СТ или ултразвук, или по време на операция, а оплакванията са преминали след спиране на АСЕ инхибитора. Чревният ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, оплакващи се от болка в корема.

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

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация

Има изолирани съобщения за пациенти получаващи продължителни, животозастрашаващи анафилактоидни реакции при употреба на АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили насекоми (пчели, оси). АСЕ инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание при алергични пациенти лекувани с десенсибилизация и да се избягват при провеждащите имунотерапия с отрови. Тези реакции обаче могат да се избегнат чрез временно спиране на АСЕ инхибитора за минимум 24 часа преди лечението при пациенти, нуждаещи се едновременно от АСЕ инхибитори и десенсибилизация.

Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза

Рядко пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL-афереза) с декстран сулфат са имали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на АСЕ-инхибиторната терапия преди началото на всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

Анафилактоидни реакции са съобщавани при пациенти, провеждащи диализа с високопропускливи (high-flux) мембрани (напр. AN 69®) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на различен вид диализни мембрани или различен клас антихипертензивни средства.

Първичен алдостеронизъм:

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

Бременност

Не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с АСЕ инхибитор не се счете за крайно необходимо. Когато бременността е потвърдена, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Свързани с индапамид:

Чернодробна енцефалопатия

При нарушена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналози могат да причинят, особено в случаи на електролитен дисбаланс, чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. В тези случаи приемането на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фотосенсибилизация

Случаи на фотосенсибилизация се съобщават при прием на тиазидни диуретици и техните аналози (вж. точка 4.8). При настъпване на фотосенсибилизация по време на лечението се препоръчва

спирането му. Когато повторното приложение на диуретика се счита за необходимо се препоръчва предпазване на откритите части на тялото от излагане на слънчева светлина и изкуствени ултравиолетови лъчи.

Предпазни мерки при употреба

Общи за периндоприл и индапамид:

Бъбречна недостатъчност

При тежка и умерена бъбречна недостатъчност (кеатининов клирънс < 60 ml/min) лечението е противопоказано.

При някои пациенти с хипертония и без предшестващи прояви на бъбречни увреждания, при които бъбречните кръвни проби показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекъсне и по възможност да се възобнови 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.

Лекарственият продукт обикновено не се препоръчва при билатерална стеноза на реналните артерии или при 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 реналните артерии). Поради това е необходимо системно контролиране на клиничните 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.

Изразената хипотония може да наложи приложение на интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчни кръвен обем и кръвно налягане лечението може да бъде възстановено с намалена доза или само с един от препаратите.

Серумен калий

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

Помощни вещества:

Нолипрел Би-Форте не трябва да се прилага при пациенти с редките наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Ниво на натрий

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

Свързани с периндоприл:

Кашлица

При употреба 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. Ако въпреки това се предпочита предписването на ACE инхибитор, продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преоценява.

Педиатрична популация

Ефикасността и поносимостта на периндоприл при самостоятелното му или комбинирано прилагане при деца и подрастващи 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 диета с ограничен прием на сол или продължителна диуретична терапия), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случаи на стеноза на реналните артерии, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит. Следователно, блокирането на тази система може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарствения продукт 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.

Хора в старческа възраст

Преди началото на лечението 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 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 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 тогава, когато такава намеса не е възможна.

Лечението с Нолипрел Би-Форте не е подходящо при пациенти с установена или подозирана стеноза на бъбречните артерии, тъй като лечението трябва да се започне в болнични условия в доза по-ниска от съдържащата се в Нолипрел Би-Форте.

Сърдечна недостатъчност / тежка сърдечна недостатъчност

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) не е подходящо лечение с Нолипрел Би-Форте, тъй като то трябва да започне под медицински контрол с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери при пациенти с хипертония и коронарна недостатъчност не трябва да се спира: ACE инхибиторът трябва да се добави към бета-блокера.

Диабетици:

При пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени стойности на серумния калий) лечението с Нолипрел Би-Форте трябва да започва под лекарско наблюдение с ниска начална доза.

Гликемията трябва да се контролира строго при диабетици, провеждащи лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, особено през първия месец на лечението с ACE инхибитор (вж. точка 4.5).

Етнически разлики

Както при всички инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл е значително по-неефективен за понижаване на кръвното налягане при черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния сред чернокожи хипертоници.

Хирургия / анестезия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да причинят хипотония в случаите на анестезия, особено когато приложеният анестетик притежава хипотензивни свойства.

По тази причина се препоръчва лечението с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с удължено действие, като например периндоприл, да бъде спряно, ако е възможно, един ден преди операцията.

Аортна или митрална стеноза / хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера.

Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите са свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора и да бъдат поставени под съответен медицински контрол (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия

Повишаване на серумния калий се наблюдава при някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни усложнения, особено 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 лекарствени средства свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарини, ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол, други АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II рецепторите, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имунопотискащи средства, като циклоспорин или такролимус, триметоприм)) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се приема 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 бъде изследван преди началото на лечението, а след това редовно. Понижението на серумния натрий може да бъде първоначално безсимптомно и затова е наложително редовно изследване. Изследването трябва да бъде по-често при напреднала възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяко лечение с диуретици може да причини хипонатриемия понякога с много сериозни последици. Хипонатриемия с хиповолемиа може да е причината за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слаби.

Серумен калий

Загубата на калий с хипокалиемия представлява основен риск при тиазидните диуретици и техните аналози. Хипокалиемията може да предизвика мускулни нарушения. Съобщени са случаи на рабдомиолиза, особено в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от настъпване на хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотвратява при някои високорискови популации, като лица в напреднала възраст и/или с недोхранване, независимо дали приемат или не повече лекарствени

средства, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност.

В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

С повишен риск са и лица с удължен QT интервал, независимо дали той е с вроден или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, действа като фактор благоприятстващ настъпването на тежки ритъмни нарушения, особено torsades de pointes, които могат да бъдат фатални.

Във всички случаи е необходимо по-често изследване на серумния калий. Първото изследване на серумния калий трябва да бъде през първата седмица след започване на лечението.

При установяване на нисък калий е необходима корекция. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Серумен калций

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмената концентрация на калция. Значителното повишение на серумния калций може да се дължи на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В този случай лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

Плазмен магнезий

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

Кръвна захар

Проследяването на кръвната захар е важно 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 бъбречна функция или при минималното ѝ увреждане (серумен креатинин приблизително под 25 mg/l, т.е. 220 $\mu\text{mol/l}$ за възрастни).

При пациенти в напреднала възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат оценявани според възрастта, телесното тегло 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 – в kg,

серумният креатинин – в $\mu\text{mol/l}$.

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 загуба 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 функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последици при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши една налична бъбречна недостатъчност.

Спортисти

Спортистите трябва да знаят, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

Хороидален излив, силно късогледство и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или производните от сулфонамид лекарства могат да причинят идиосинкратична реакция, изразяваща се в хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или

очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след започване на приема на лекарството. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрение. Първоначалното лечение се изразява в спиране приема на лекарството колкото се може по-скоро. Може да се наложи да се обмисли съответно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитието на остра *закритоъгълна* глаукома могат да включват предшестваща алергия към сулфонамиди или пеницилин.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Общи за периндоприл и индапамид:

Комбинации, които не се препоръчват:

Литиеви препарати: има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсични реакции при едновременно приложение на литиеви препарати и АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литиеви препарати не се препоръчва, но ако се наложи комбиниране, трябва да се проведе внимателно контролиране на серумния литий (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи специално внимание:

- **Баклофен:** повишен антихипертензивен ефект. Контролиране на кръвното налягане и при нужда корекция на дозата на антихипертензивното средство..
- **Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина $\geq 3\text{g/ден}$):** когато АСЕ инхибитори се приемат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. ацетилсалицилова киселина в дози за лечение на възпаления, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да се намали антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция включително и възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий особено при пациенти с предшестваща слаба бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да са добре хидратирани като следва да се проследи бъбречната функция слез започване на едновременното лечение, както и периодично след това.

Комбинации, изискващи внимание:

- **Имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невролептици:** повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Свързани с периндоприл:

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

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

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

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

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия

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

Комбинации, които са противопоказани (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.

Екстракорпорални лечения:

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

Комбинации, които не се препоръчват:

-**Алискирен:** При пациентите без диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.4).

-**Комбинирано лечение с АСЕ- инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер:** В литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане комбинираното лечение с АСЕ- инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на 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:

- **Антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични препарати):**

Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ- инхибитори и противодиабетни медикаменти (инсулин, перорални хипогликемични препарати) 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 АСЕинхибитор 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 стриктно наблюдение за калиемия и креатининемия ежеседмично през първия месец от лечението и ежемесечно впоследствие.

Комбинации, изискващи 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, цитостатици или имunosупресивни средства, системни кортикостероиди или прокаинамид:** едновременното прилагане с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. точка 4.4).
- **Анестетици:** АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици (вж. точка 4.4).
- **Симпатомиметици:** Симпатомиметиците могат да намалят антихипертензивното действие на АСЕ- инхибиторите.
- **Златни препарати:** има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти провеждащи терапия с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и едновременно АСЕ-инхибиторно лечение, включително с 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 в комбинация с лекарствени продукти, които предизвикват torsades de pointes, като, но не само:
 - клас Ia антиаритмични средства (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
 - клас III антиаритмични средства (напр. амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилюм, соталол),
 - някои антипсихотици
фенотиазини (напр. хлорпромазин, циаемемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд),
бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол),
други антипсихотици (напр. пимозид),
други субстанции (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халопантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин i.v., метадон, астемизол, терфенадин).Да се предотвратява хипокалиемията, ако е необходимо да се коригира: контролиране на QT интервал.
- **Лекарствени средства понижавачи серумния калий:** амфотерицин В (за i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи

перисталтиката лаксативни средства: повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Да се контролира серумния калий и ако е необходимо да се коригира; особено внимание е необходимо в случай на лечение с дигиталисови препарати. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативни средства.

- **Дигиталисови препарати:** Хипокалиемията и/или хипомагниемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.
- **Алопуринол:** Комбинираното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

Комбинации, изискващи внимание:

- **Калий съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** въпреки, че рационалните комбинации са от полза за някои пациенти, все пак могат да се появят хипокалиемия или хипонатриемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Плазмения калий и ЕКГ трябва да се проследяват и, ако е необходимо, лечението да се преразгледа.
- **Метформин:** риск от лактатна ацидоза предизвикана от метформин, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с диуретици и особено с бримкови диуретици. Да не се използва метформин, ако серумният креатинин надвишава 15 mg/l (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) за жени.
- **Йод-съдържащи контрастни средства:** в случай на дехидратация предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на йод-съдържащото контрастно вещество.
- **Калций (соли):** риск от повишаване на серумния калций, поради намалена елиминация на калций с урината.
- **Циклоспорин, такролимус:** риск от повишаване на серумния креатинин без промяна на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и вода.
- **Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение):** намаляване на антихипертензивния ефект (задържане на сол и вода дължащо се на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на отделните съставки в този лекарствен продукт върху бременността и кърменето, Нолипрел Би-Форте не се препоръчва през първия триместър от бременността. Нолипрел Би-Форте е противопоказан по време на втория и третия триместър от бременността.

Нолипрел Би-Форте не се препоръчва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се спре Нолипрел Би-Форте предвид важноста на това лечение за майката.

Бременност

Свързани с периндоприл:

Не се препоръчва употребата на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността (вж.4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенен ефект като резултат от експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни: все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с АСЕ инхибитор не се счете за крайно необходимо. Когато бременността е потвърдена, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на лечение с АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при човека (намаляване на бъбречната функция, олигохидрамнион,

забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на АСЕ инхибитор се случи от втория триместър от бременността, се препоръчва ултразвуково проследяване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чийто майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 завършили бременности) от употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната тиазидна експозиция през третия триместър на бременността може да намали плазмения обем на майчиния организъм, както и утеро-плацентарния кръвоток, което може да причини фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа.

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

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

Кърмене:

Нолипрел Би-Форте не се препоръчва при кърмене.

Свързани с периндоприл:

Поради липса на информация относно употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва и в този случай за предпочитане са алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено когато се касае за кърмене на новородено или на преждевременно родено дете.

Свързани с индапамид:

Няма достатъчно информация за екскретирането на индипамид или метаболитите му в кърмата. Може да се появи свръхчувствителност към сулфонамидни производни и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижение или дори спиране на отделянето на кърма.

Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет

Общо за периндоприл и индапамид

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Двете активни вещества, поотделно или в комбинация в Нолипрел Би-Форте, не оказват влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции свързани с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или в комбинация 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 безопасност

Прилагането на периндоприл инхибира оста ренин-ангиотензин-алдостерон и води до тенденция към намаляване на калиевата загуба причинена от индапамид. Шест процента от пациентите на лечение с Нолипрел Би-Форте получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са:

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

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба са подредени според честотата си по следния начин:

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 инфестации	Ринит	Много редки	-
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	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	-
	Левкопения	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки
Нарушения на имунната система	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Свръхчувствителност (реакции, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и астматични реакции)	-	Чести
Нарушение на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране (вж. точка 4.4)	Нечести*	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести
	Хипохлориемия	-	Редки
	Хипомагнезиемия	-	Редки
	Хиперкалциемия	-	Много редки
	Хипокалиемия	-	Чести
Психични нарушения	Промяна на настроението	Нечести	-
	Депресия	Нечести*	-
	Разстройство на съня	Нечести	-
	Объркване	Много редки	-
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	-
	Главоболие	Чести	Редки

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

	Сухота в устата	Нечести	Редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
	Аномална чернодробна функция	-	Много редки
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 система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота
	Възможно влошаване на вече съществуващ остър дисеминиран лупус еритематозус	-	С неизвестна честота
	Артралгия	Нечести*	-
	Миалгия	Нечести*	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	-	С неизвестна честота
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки
	Анурия/олигурия	Редки*	-
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Болка в гърдите	Нечести*	-
	Неразположение	Нечести*	-
	Периферен оток	Нечести*	-
	Пирексия	Нечести*	-
	Умора	-	Редки
Изследвания	Повишена кръвна урея	Нечести*	-
	Повишен кръвен креатинин	Нечести*	-
	Повишен кръвен билирубин	Редки	-
	Повишен чернодробен ензим	Редки	С неизвестна честота
	Понижен хемоглобин и хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
	Повишена кръвна захар	-	С неизвестна честота

	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота
	Удължен QT интервал в ЕКГ (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и процедурни усложнения	Падане	Нечести*	-

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

Описание на избраните нежелани реакции

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

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции:

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

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-характерната нежелана реакция в случай на предозиране е хипотонията, понякога свързана с гадене, повръщане, крампи, замаяване, сънливост, обърканост, олигурия, която може да прерасне в анурия (дължаща се на хиповолемията). Може да настъпят нарушения на водно-солевия баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Мерки

Началните мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на поетите вещества със стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

При значителна хипотония пациентът се поставя легнал по гръб с ниско положение на главата. Ако е необходимо, може да се приложи интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод на увеличаване на циркулиращия обем.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, е диализируем (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, АТС код: С09ВА04

Нолипрел Би-Форте е комбинация от аргининова сол на периндоприл, 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.

Механизми на действие

Свързани с периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща (конвертира) 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 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 вазодилатацията си ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините: намаляване на преднатоварването;
- чрез намаляване на общото периферно съдово съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- намаляване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на ударния обем на сърцето и подобряване на сърдечния индекс,
- увеличаване на регионалния кръвоток в мускулите.

Подобряват се и резултатите от работната проба.

Свързани с индапамид:

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично близък до тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. 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.

Фармакодинамични ефекти

Свързана с Нолипрел Би-Форте:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, Нолипрел Би-Форте упражнява дозозависим антихипертензивен ефект по отношение на диастоличното и систоличното артериално налягане при легнало или изправено положение на тялото.

РISXEL, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с активна контрола оценява с ехокардиография ефекта на комбинацията периндоприл/индапамид върху ЛКХ спрямо монотерапията с еналаприл.

В PICXEL хипертоници с ЛКХ (определена като индекс на левокамерната мускулна маса (LVMI) > 120 g/m² за мъже и > 100 g/m² за жени) са били рандомизирани да получават или периндоприл терт-бутиламин 2 mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg, или еналаприл 10 mg веднъж дневно за срок от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контролирането на кръвното налягане до периндоприл терт-бутиламин 8 mg (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл терт-бутиламин 2mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625mg (срещу 20% с еналаприл 10mg).

В края на проучването LVMI е бил сигнификантно по-малък в групата с периндоприл/индапамид (-10,1 g/m²), отколкото в групата с еналаприл (-1,1 g/m²) сред популацията включваща всички рандомизирани пациенти. Междугруповата разлика в промяната на LVMI е -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

По-добър ефект върху LVMI е постигнат с доза периндоприл 8 mg (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин)/индапамид 2,5 mg.

По отношение на кръвното налягане, изчислената средна стойност на междугруповата разлика сред рандомизираната популация е, съответно, -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) за систоличното и -2.3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) за диастоличното кръвно налягане, в полза на групата с периндоприл/индапамид.

Свързана с периндоприл:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония, лека до умерена или тежка. Намаляване на систоличното и диастоличното артериално налягане се наблюдава при легнало и седящо положение на тялото.

Антихипертензивното действие след еднократен прием достига максимума си след 4 до 6 часа и се запазва над 24 часа.

Съществува висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим към 24-ия час, приблизително 80%.

При пациенти с терапевтичен отговор нормализиране на кръвното налягане настъпва за един месец и се запазва без признаци за тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до ефект на отнемане върху хипертонията.

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

При необходимост, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик понижава риска от хипокалиемия, свързан с диуретичната монотерапия.

Свързана с индапамид:

Индапамид, като монотерапия, има антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичните ефекти са минимални.

Неговото антихипертензивно действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайанс и на намаляването на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Когато една конкретна доза на тиазидните диуретици или техните аналози бъде превишена, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите ефекти продължават да се увеличават. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Освен това, доказано е, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония индапамид:

- не оказва ефект върху липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерол и HDL-холестерол,
- не оказва ефект върху въглехидратния метаболизъм, включително и при хипертоници с диабет.

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

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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

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

Педиатрична популация

Липсват данни за употребата на Нолипрел Би-Форте при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Нолипрел Би-Форте:

Едновременното въвеждане на периндоприл и индапамид не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение с отделното им въвеждане.

Свързани с периндоприл:

Резорбция и бионаличност

След перорално въвеждане абсорбцията на периндоприл е бърза и пиковата концентрация се достига за 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Тъй като приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, а оттам и бионаличността, периндоприл аргининова сол трябва да се приема перорално веднъж дневно, сутрин преди хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързането на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но показва зависимост 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, а окончателният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до равновесно състояние средно след 4 дни.

Линейност/нелинейност

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

Специални популации

Хора в старческа възраст:

Елиминацията на периндоприлат е намалена при старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Бъбречна недостатъчност:

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

В случай на диализа:

Клирънсът на периндоприлат при диализа е равен на 70 ml/min.

Цироза:

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходното вещество се намалява наполовина. Количеството на образувания периндоприлат, обаче, не намалява и затова не е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид:

Резорбция

Индапамид се резорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

Пиковата плазмена концентрация при хора се достига приблизително един час след перорално въвеждане на препарата.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 79 %.

Биотрансформация и елиминиране

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 формата на неактивни метаболити.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност:

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Комбинацията периндоприл/индапамид притежава малко по-висока токсичност в сравнение с тази на нейните компоненти. При плъхове не се наблюдава потенциране на бъбречните прояви.

Комбинацията, обаче, предизвиква гастро-интестинална токсичност при кучета, и токсични ефекти върху майчиния организъм без тератогенен ефект при плъхове.

Въпреки това, тези нежелани ефекти се наблюдават при дози, в сравнение с които използваните терапевтични дози се намират в обсега на сигурно безопасните.

Свързани с периндоприл:

В проучвания за хронична перорална токсичност (плъхове и маймуни) прицелен орган е бъбрекът, който показва обратими промени.

В проучвания проведени *in vitro* или *in vivo* не се наблюдават мутагенни ефекти.

Проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци на ембрионална токсичност или тератогенен ефект. Все пак, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас, предизвикват нежелани ефекти върху късните етапи на развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдават се ренални лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност. Фертилитета не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

В дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не се наблюдават карциногенни ефекти.

Свързани с индапамид:

Най-високите дози въведени перорално при различни видове животни (40 до 8000 пъти по-големи от терапевтичната доза) показват засилване на диуретичните ефекти на индапамид. Главните симптоми на отравяне в проучвания за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално въведен индапамид са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенен потенциал, а фертилитетът не се нарушава.

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените изпитвания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат (E470B)

Малтодекстрин

Силициев диоксид, безводен колоиден (E551)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Филмово покритие:

Глицерол (E422)

Хипромелоза (E464)

Макрогол 6000

Магнезиев стеарат (E470B)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да предпазите от влага.

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

14, 20, 28, 30 или 50 таблетки в полипропиленова опаковка, снабдена с ограничител за таблетките и запушалка от полиетилен с ниска плътност и бял сушител.

Големина на опаковките: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 или 1 x 50 таблетки.

2 x 28, 2 x 30 или 2 x 50 таблетки

3 x 30 таблетки

4 x 30 таблетки

10 x 50 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

Регистрационен №: 20090198

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

15.05.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 05/2023 г.