

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ (NOLIPREL® Bi-FORTE)

Склад.

Діючі речовини: 1 таблетка містить 10 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 6,79 мг периндоприлу) та 2,5 мг індапаміду.

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмаль гліколят (тип А), гліцерин, гіпромелоза, титану діоксид (E171), макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Периндоприл і діуретики. Код АТС С09В А04.

Клінічні характеристики.

Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, які потребують лікування периндоприлом 10 мг та індапамідом 2,5 мг.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до периндоприлу (або будь-яких інших інгібіторів АПФ), до індапаміду (або інших сульфонамідів) або до будь-якої допоміжної речовини,
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;
- уроджений або ідеопатичний ангіоневротичний набряк;
- тяжке порушення функції печінки та печінкова енцефалопатія;
- гіпокаліємія;
- комбінація з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует";
- вагітність (особливо другий та третій триместри);
- годування груддю;
- порушення функції нирок помірного та тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв).

Через відсутність достатнього клінічного досвіду НОЛІПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ не слід застосовувати:

- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;
- пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Одна таблетка на день одноразово дорослим, бажано вранці перед їжею.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки помірного ступеня корекція дозування не потрібна.

Пацієнти інших груп ризику - див. розділ "Особливості застосування".

Побічні реакції.

Призначення периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зменшенню втрати калію, що було спричинено індапамідом. При застосуванні НОЛІПРЕЛ® Бі-Фортє гіпокаліємія

(рівень калію < 3.4 ммоль/л) виникала у 6 % пацієнтів.

Під час лікування препаратом можуть спостерігатися такі побічні ефекти, перераховані нижче, з використанням наступного правила: дуже часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000); невідомо (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко можливе виникнення тромбоцитопенії, лейкопенії/нейтропенії, агранулоцитозу, апластичної або гемолітичної анемії.

Анемія спостерігалася при застосуванні інгібіторів АПФ у певної категорії пацієнтів (пацієнти після трансплантації нирки, пацієнти, які перебувають на гемодіалізі).

Розлади з боку нервової системи: частіше можуть виникнути астенія, парестезія, головний біль, запаморочення, нечасто - зміни настрою або порушення сну. Дуже рідко - втрата орієнтації.

Розлади з боку системи зору: часто - порушення зору.

Розлади з боку органів слуху: часто може виникнути дзвін у вухах.

Розлади з боку серцево-судинної системи: часто - гіпотензія (ортостатична або інша). Дуже рідко - у пацієнтів, які належать до групи високого ризику внаслідок надмірної гіпотензії можливе виникнення аритмії (у тому числі брадикардії, шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь), стенокардії та інфаркту міокарда.

Розлади з боку респіраторної системи: часто повідомлялося про виникнення сухого кашлю на фоні терапії інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. Задишка. Нечасто - бронхоспазм. Дуже рідко - еозинофільна пневмонія, риніти.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: найчастіше можуть виникнути запор, сухість у роті, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, дисгевзія, діарея. Дуже рідко - панкреатити.

Розлади з боку гепатобіліарної системи: дуже рідко може виникнути цитолітичний або холестатичний гепатит. Із невідомою частотою: при наявності печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділ "*Особливості застосування*").

Прояви з боку шкіри та підшкірної тканини – реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій: часто – висипання (в тому числі макропапульозні) та свербіж; нечасто – пурпура, ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка; дуже рідко - мультиформна еритема, токсичний некроліз шкіри, синдром Стівенса-Джонсона.

Можливе загострення існуючого системного червоного вовчака.

Повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості (див. розділ "*Особливості застосування*").

Розлади з боку системи м'язів: часто - судоми у м'язах.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто може виникнути ниркова недостатність та дуже рідко гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: нечасто - імпотенція.

Загальні та місцеві розлади: нечасто - пітливість.

З боку лабораторних показників:

- можливе зниження рівня калію, яке може бути виразнішими у пацієнтів із групи ризику (див. розділ "*Особливості застосування*");
- гіпонатріємія з гіповолемією може призвести до виникнення дегідратації та ортостатичної гіпотензії;
- можливе збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування тіазидними діуретиками;
- незначне підвищення рівня креатиніну у плазмі і сечі, яке зникає після припинення приймання препарату. Це підвищення частіше виникає у пацієнтів із стенозом ниркових артерій, із артеріальною гіпертензією під час лікування діуретиками та у пацієнтів із нирковою недостатністю;
- підвищення рівня калію (зазвичай тимчасове).

Рідко: підвищення рівня кальцію плазми.

Передозування. У разі передозування (прийом великої кількості препарату) найчастіше спостерігається

така небажана побічна реакція, як артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, яка може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії). Можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та натрію в плазмі крові).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму: промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля та відновлення водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

У разі тяжкої гіпотензії пацієнту необхідно надати горизонтальне положення з низьким узголів'ям. За необхідності внутрішньовенно ввести 0,9 % розчин хлориду натрію або використати будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

Периндоприлат, активна форма периндоприлу, може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування препарату у перший триместр вагітності не рекомендовано. Застосування препарату протипоказане в другому та третьому триместрах вагітності.

Після встановлення вагітності лікування інгібіторами АПФ треба негайно припинити та при необхідності слід призначити альтернативну терапію.

Під час періоду годування груддю застосування препарату протипоказане.

Немає даних щодо проникнення периндоприлу в грудне молоко.

Індапамід проникає в грудне молоко.

Діти. Цей препарат не рекомендовано застосовувати для лікування дітей та підлітків через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Особливості застосування.

Особливості застосування стосовно периндоприлу:

Нейтропенія/ Агранулоцитоз/ Тромбоцитопенія/ Анемія.

Серед пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно у пацієнтів з колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих обтяжуючих факторів, особливо, при наявності порушення функції нирок. Повідомлялося про випадки розвитку серйозних інфекційних захворювань у деяких з таких пацієнтів, у декількох випадках резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. При призначенні периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові, а також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад, біль у горлі, підвищення температури тіла).

Гіперчутливість/ ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини або гортані у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу. Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом препарату і встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У тих випадках, коли набряк розповсюджується лише у зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращується без лікування, хоча антигістамінні препарати зменшують симптоми.

Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані, може призвести до летального кінця. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідно термінове проведення невідкладної терапії, яка може включати введення епінефрину 1:1000 (0,3 – 0,5 мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомлялося, що у пацієнтів афро-американської раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з іншими расами.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при прийомі інгібіторів АПФ.

Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення інтестинальної ангіоедеми у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ. У цих пацієнтів відмічався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках не спостерігалось попередньої ангіоедеми обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинальної ангіоедеми було встановлено при комп'ютерній томографії, або при ультразвуковому дослідженні, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоедеми зникали. Інтестинальна ангіоедема має братися до уваги при диференційному діагнозі абдомінального болю, що виникає у пацієнтів під час застосування інгібіторів АПФ.

Анафілактоїдні реакції при десенсибілізуючій терапії.

Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час десенсибілізуючого лікування препаратами, що містять бджолину отруту. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації, та уникати їхнього призначення під час проведення імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту.

Однак для пацієнтів, що потребують призначення як інгібіторів АПФ, так десенсибілізації, цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібітора АПФ щонайменше за 24 години перед проведенням десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ).

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення аферезу ліпопротеїнами низької щільності (ЛНЩ) з сульфатом декстрану повідомлялося про виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран. Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

Кашель.

Повідомлялося про виникнення сухого кашлю на фоні терапії інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо терапія інгібітором АПФ потрібна для пацієнта, то може розглядатися питання про продовження терапії.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (при наявності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів та ін.).

У пацієнтів, які мають значний дефіцит води та електролітів (внаслідок суворої безсольової дієти або тривалого лікування діуретиками), пацієнтів із низьким артеріальним тиском, стенозом ниркових артерій, застійною серцевою недостатністю або з цирозом печінки з едемою та асцитом спостерігається значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Блокування цієї системи інгібітором АПФ може спричинити, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну в плазмі крові через виникнення функціональної ниркової недостатності. Іноді, хоча й рідко, це може мати гострий початок та може виникнути у будь-який час. У таких випадках наступне лікування слід розпочинати з меншої дози із поступовим збільшенням дози.

Пацієнти літнього віку.

Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Після цього дозу підбирають залежно від відповіді артеріального тиску на лікування, особливо за наявності дефіциту води або електролітів, щоб знизити ризик виникнення раптової гіпотензії.

Пацієнти з атеросклерозом.

Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу цей препарат

слід призначати особливо обережно через ризик виникнення гіпотензії. Таким пацієнтам лікування слід починати з мінімальної дози.

Інші групи ризику.

У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ступеня) або у пацієнтів з інсулінозалежним діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію), лікування слід починати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. Лікування бета-блокаторами у гіпертензивних пацієнтів з коронарною недостатністю не треба припиняти: інгібітор АПФ слід додати до бета-блокатора.

Реноваскулярна гіпертензія.

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Тим не менше, інгібітори АПФ можуть бути корисними для тих пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, хто чекає на операцію або якщо така операція неможлива. Цей препарат не слід призначати пацієнтам із стенозом ренальної артерії або з підозрою на нього, тому лікування слід розпочинати в умовах стаціонару в дозах менших, ніж у препараті НОЛПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ .

Пацієнти з цукровим діабетом.

У пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати глікемію протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

Расові особливості.

Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів афро-американської раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас, що можливо пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Хірургічне втручання/ Анестезія.

Інгібітор АПФ може спричинити гіпотензивний ефект при проведенні анестезії, особливо при застосуванні анестетика, який може знижувати артеріальний тиск. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано по можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Стеноз аортального та мітрального клапанів / гіпертрофічна кардіоміопатія.

Необхідно бути обережним при призначенні інгібіторів АПФ хворим з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Порушення функції печінки.

Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтуха з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити приймання інгібітора АПФ та забезпечити відповідне медичне спостереження.

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів на фоні прийому інгібіторів АПФ, в тому числі периндоприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік (старше 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді фатальної аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доречним, вони мають застосовуватися з обережністю та з частим моніторингом рівня калію в сироватці крові.

Особливості застосування, спільні для периндоприлу та індапаміду:

Порушення функції нирок.

При нирковій недостатності помірного та тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв)

лікування препаратом протипоказане.

Якщо під час застосування препарату у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без існуючих видимих ознак порушення функції нирок виникли лабораторні ознаки ниркової недостатності, застосування препарату необхідно припинити з можливістю відновлення лікування із меншою дозою або одним із складових препарату. Таким пацієнтам необхідно проводити моніторинг калію та креатиніну через два тижні від початку лікування та кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважним чином у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з існуючим порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів із стенозом ниркової артерії.

Цей препарат не рекомендовано застосовувати пацієнтам із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Гіпотензія та дефіцит води та електролітів.

Існує ризик різкого зниження артеріального тиску у пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (особливо у пацієнтів із стенозом ниркових артерій). Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, які можуть виникнути при блюванні або діареї.

Таким пацієнтам необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні значної гіпотензії у пацієнта може бути потрібним внутрішньовенне введення 0,9 % розчину хлориду натрію. Тимчасова гіпотензія не є протипоказанням для подальшого приймання препарату. Після відновлення ОЦК та нормалізації артеріального тиску лікування може бути розпочате з нижчою дозою або з одним із компонентів препарату.

Рівень калію.

Комбінація периндоприлу та індапаміду не виключає можливість виникнення гіпокаліємії, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом або у пацієнтів з нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого іншого препарату, що містить діуретик, слід проводити регулярний моніторинг рівня калію.

Допоміжні речовини.

Через наявність у складі препарату лактози даний лікарський засіб не слід призначати, якщо є спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, порушення всмоктування глюкози та/або галактози.

Особливості застосування, що стосуються індапаміду:

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення енцефалопатії, особливо при порушеннях електролітного балансу. В такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Світлочутливість.

Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики. При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. Якщо є необхідність знову призначити діуретики, рекомендовано захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

Баланс води та електролітів:

– Натрій плазми.

Рівень натрію в плазмі крові слід контролювати до початку та регулярно під час лікування. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, яка іноді має серйозні наслідки. Зниження натрію в плазмі крові може бути спочатку безсимptomним, тому регулярний моніторинг є необхідним. Він має проводитися частіше у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з цирозом печінки.

– Калій плазми.

Зниження рівня калію плазми із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Слід запобігти виникненню гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) у певних категорій пацієнтів високого ризику, а саме пацієнти літнього віку та/або ті, хто має недостатнє харчування, приймає багато ліків, пацієнти з цирозом печінки з едемою та асцитом, пацієнти з ІХС та серцевою недостатністю. У цих категорій пацієнтів гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму.

Пацієнти, які мають подовжений QT інтервал вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. У таких пацієнтів гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких

порушень серцевого ритму, в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует", яка може бути фатальною.

У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію. Перше визначення рівня калію в плазмі має бути виконано протягом першого тижня лікування. При зниженому рівні калію необхідно провести його корекцію.

– *Кальцій плазми.*

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Значне підвищення рівня кальцію може бути пов'язане з недиагностованим гіперпаратиреоїдизмом. У таких випадках лікування слід припинити до обстеження функції паращитоподібних залоз.

Глюкоза крові.

Контроль глюкози крові дуже важливий для пацієнтів з цукровим діабетом, особливо при зниженому рівні калію.

Сечова кислота.

У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може бути тенденція до підвищення кількості нападів подагри.

Функція нирок та діуретики.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найефективніші, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення функції є незначними (креатинін плазми нижче рівня 25 мг/л, тобто 220 ммоль/л у дорослих).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми має бути розрахований із урахуванням віку, маси тіла та статі, використовуючи формулу Кокрофта:

Кліренс креатиніну (сlcr) = (140 - вік) x маса тіла / 0.814 x рівень креатиніну в плазмі

де: вік - виражений в роках

маса тіла - в кг

рівень креатиніну в плазмі в ммоль/л

Ця формула використовується для чоловіків літнього віку та її слід адаптувати для жінок шляхом помноження результату на 0,85.

Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок приймання діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну плазми. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у осіб з нормальною функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.

Спортсмени.

Індапамід може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контроля.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат НОЛПРЕЛ® Бі-ФОРТЕ не впливає на пильність, але у разі виникнення симптомів, що пов'язані із зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, може впливати на здатність керувати автотранспортом і працювати з різними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Взаємодії, що стосуються периндоприлу та індапаміду.

Не рекомендується одночасне застосування:

Літій. Можливе збільшення концентрації літію у сироватці крові та підвищення його токсичності, тому одночасне застосування периндоприлу в комбінації з індапамідом та препаратів літію не рекомендується. Однак якщо це дійсно необхідно, то слід ретельно контролювати рівень концентрації літію у сироватці крові.

Взаємодії, що потребують уваги:

Баклофен посилює антигіпертензивну дію препарату. Необхідно проводити моніторинг артеріального

тиску та функції нирок і за необхідності коригувати дозу.

Системні нестероїдні протизапальні препарати (в тому числі великі дози саліцилатів): у деяких пацієнтів призначення нестероїдних протизапальних препаратів може спричинити зниження діуретичної, натрійуретичної та антигіпертензивної дії препарату. У літніх та зневоднених пацієнтів це може підвищити ризик виникнення гострої ниркової недостатності, тому необхідно контролювати функцію нирок на початку лікування та слідкувати за тим, щоб пацієнт споживав достатню кількість води.

Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептики: посилення гіпотензивної дії та підвищення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії): зменшення гіпотензивної дії (через затримку води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів).

Інші антигіпертензивні препарати в комбінації з периндоприлом/індапамідом можуть спричинити додаткове зниження артеріального тиску.

Взаємодії, що стосуються периндоприлу.

Не рекомендується одночасне застосування

Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, тріамтерен, амілорид у монотерапії або в комбінації), солі калію: інгібітори АПФ зменшують втрати калію, що були спричинені діуретиками. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, тріамтерен, спіронолактон або амілорид), харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові (що потенціально летально). Якщо одночасний прийом показаний через наявність підтвердженої гіпокаліємії, то слід призначати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію та ЕКГ.

Препарати, одночасне призначення з якими потребує особливої уваги

Протидіабетичні засоби (інсулін, цукрознижуючі сульфонаміди): застосування інгібіторів АПФ (повідомлялося з каптоприлом та еналаприлом) може посилити гіпоглікемічний ефект у пацієнтів з сахарним діабетом, які отримують лікування інсуліном або цукрознижуючими сульфонамідами. Виникнення епізодів гіпоглікемії поодинокі (можливо, через покращання толерантності до глюкози та, як наслідок, зниження потреби в інсуліні).

Взаємодії, що потребують уваги

Алопуринол, цитостатики, імунодепресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід у комбінації з інгібіторами АПФ можуть призвести до підвищення ризику виникнення лейкопенії.

Препарати для анестезії: інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів для анестезії.

Діуретики (тіазидні та петльові). Попереднє лікування високими дозами діуретиків може спричинити зневоднення, що може збільшити ризик гіпотензії на початку терапії периндоприлом.

Золото. Рідко можуть виникнути реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (почервоніння лица, припливи, нудота, блювання та гіпотензія).

Взаємодії, що стосуються індапаміду.

Взаємодії, що потребують особливої уваги

Препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует": через ризик виникнення гіпокаліємії, індапамід слід призначати з обережністю в комбінації з препаратами, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует", такими, як:

антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід), класу III (аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол), деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тріорідазин, трифлуопепазин), бензаміди (амілсульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид), інші препарати, такі як бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин,

пентамідин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин). Необхідно запобігати зниженню калію в плазмі крові та за необхідності його коригувати, проводити моніторинг QT інтервалу.

Препарати, які можуть спричинити гіпокаліємію (амфотерицин В внутрішньовенний, глюко- та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати, що стимулюють перистальтику). Необхідно контролювати вміст калію у плазмі та коригувати його при потребі. Особливо при одночасному лікуванні серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди: при виникненні гіпокаліємії підвищується токсичність серцевих глікозидів. Необхідно проводити моніторинг калію плазми та ЕКГ-контроль та, за необхідності, коригувати терапію.

Взаємодії, що потребують уваги

Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок розвитку функціональної ниркової недостатності, що пов'язана з прийманням діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну в плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мікромоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мікромоль/л) у жінок.

Йодконтрастні засоби: у разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, ризик розвитку гострої ниркової недостатності зростає, особливо при призначенні великих доз йодконтрастних засобів. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодконтрастних засобів.

Солі кальцію: можливо виникнення гіперкальціємії через зниження елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин: можливе підвищення креатиніну плазми без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

НОЛППРЕЛ® Бі-ФОРТЕ це комбінація інгібітора АПФ периндоприлу аргініну та сульфонамідного діуретика індапаміду. Фармакологічна дія препарату зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом.

НОЛППРЕЛ® Бі-ФОРТЕ знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку як в положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною.

Мультицентрове, рандомізоване, подвійне сліпе контрольоване дослідження PISCHEL, яке оцінювало вплив комбінації периндоприлу та індапаміду на гіпертрофію лівого шлуночка у порівнянні з еналаприлом в монотерапії (за результатами ехокардіографії), довело переваги комбінації периндоприлу та індапаміду у зменшенні індексу маси лівого шлуночка (за результатами ЕхоКГ) та зниження артеріального тиску порівняно з еналаприлом в монотерапії.

У дослідженні PISCHEL гіпертензивні пацієнти з гіпертрофією лівого шлуночка (з індексом маси лівого шлуночка > 120 г/м² у чоловіків та > 100 г/м² у жінок) було рандомізовано на дві групи: частина пацієнтів приймала 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну (еквівалентно 2,5 мг периндоприлу аргініну)+0,625 мг індапаміду, інші пацієнти приймали 10 мг еналаприлу один раз на добу протягом року. Дози було адаптовано відповідно до показників артеріального тиску: периндоприлу терт-бутиламін до 8 мг (еквівалентно 10 мг периндоприлу аргініну) та індапаміду до 2,5 мг, або еналаприлу до 40 мг один раз на добу. Продовжили приймати препарати в стартовій дозі 34 % пацієнтів у групі периндоприл+індапамід (2 мг периндоприлу та 0,625 мг індапаміду) та 20% пацієнтів у групі еналаприлу (10 мг).

У кінці лікування індекс маси лівого шлуночка зменшився значно більше у пацієнтів, що отримували периндоприл+індапамід (-10.1 г/м²), ніж в групі еналаприлу (- 1.1 г/м²). Різниця між двома групами була -8.3 (95% CI (-11.5,-5.0), p < 0.0001).

Найефективніше індекс маси лівого шлуночка зменшувався при прийомі 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (еквівалентно 10 мг периндоприлу аргініну) та 2,5 мг індапаміду.

Артеріальний тиск ефективніше знизився в групі периндоприл/індапамід: різниця середнього значення

зниження артеріального тиску між двома групами пацієнтів склала для систолічного тиску -5.8 мм рт ст. (95% CI $(-7.9, -3.7)$), $p < 0.0001$) та -2.3 мм рт ст. (95% CI $(-3.6, -0.9)$), $p = 0.0004$) для діастолічного тиску з перевагою для периндоприлу/індапаміду.

Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II (судинозвужуючу субстанцію), стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та стимулює розпад брадикініну (вазодилатуючої субстанції) до неактивних гептапептидів.

Інгібування АПФ призводить до зниження секреції альдостерону, підвищення активності реніну в плазмі крові та зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважному впливу на судини м'язів і нирок. При цьому не спостерігається затримки води та солей і рефлекторної тахікардії при тривалому лікуванні.

Периндоприл знижує артеріальний тиск також у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем реніну в плазмі крові.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти не активні.

Периндоприл зменшує роботу серця через:

- вазодилаторну дію на вени (можливо через зміни у метаболізмі простагландинів): зменшення переднавантаження;
- зменшення загального опору периферичних судин: зменшення постнавантаження на серце.

Численні дослідження, що були проведені за участю пацієнтів з серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до:

- зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків;
- зниження загального опору периферичних судин;
- збільшення хвилинного серцевого викиду та покращання серцевого індексу;
- збільшення кровотоку в міокарді.

Значно покращуються показники тестів з фізичним навантаженням.

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: м'якої, помірної та тяжкої; зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи.

Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4 -6 годин після прийому однократної дози і зберігається більше 24 годин.

Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітора АПФ - приблизно 80% через 24 години після прийому.

У пацієнтів, що відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця і зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення лікування не супроводжується ефектом відміни.

Клінічні дослідження довели, що периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни в резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. При необхідності, додання тіазидного діуретика призводить до додаткового синергізму.

Комбінація інгібітора АПФ та тіазидного діуретика зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика в монотерапії.

Індапамід - сульфонамідний діуретик з індоловим кільцем, який фармакологічно споріднений з тіазидними діуретиками.

Індапамід інгібує реабсорбцію натрію в кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та, меншою мірою, екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію при незначному діуретичному ефекті.

Антигіпертензивна дія індапаміду в монотерапії триває 24 години та пов'язана з покращанням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол та загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидів та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, в той час як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо

ефективним, збільшувати дозу не рекомендується.

Більше того, як було показано в дослідженнях різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід:

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцерин, холестерин/ЛПНП та холестерин/ЛПВП),
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Фармакокінетика

Фармакокінетичні параметри периндоприлу та індапаміду у складі препарату Ноліпрел Бі-Форте не відрізняється від параметрів периндоприлу та індапаміду як монопрепаратів.

Периндоприл. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, і максимальна концентрація досягається через 1 годину. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину.

Периндоприл являє собою проліки. 27% від прийнятої дози периндоприлу потрапляє у кровотік у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3-4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу на периндоприлат, а отже зменшується і його біодоступність, то периндоприлу аргінін рекомендується приймати перорально в однократній добовій дозі вранці перед їжею.

Існує лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його концентрацією в плазмі крові.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми становить 20%, в основному, з ангіотензинперетворюючим ферментом, але є дозозалежним. Периндоприлат виводиться з сечею, і період остаточного напіввиведення незв'язаного периндоприлату становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Для пацієнтів з нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно підбирати дозу.

Індапамід. Індапамід швидко та повністю всмоктується в травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові (T_{max}) досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому. Зв'язування з протеїнами плазми - 79 %. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). При регулярному прийманні кумуляції не виникає.

Індапамід виводиться з сечею (70% від дози) та фекаліями (22%) у вигляді неактивних метаболітів.

У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Біла кругла таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання

Зберігати в недоступному для дітей місці, у щільно закритому контейнері.

Не потребує особливих температурних умов зберігання.

Не вживати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Упаковка. По 30 таблеток у контейнері, який вміщують у коробку з картону пакувального.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція.
Les Laboratoires Servier Industrie, France.
905 route de Saran
45520 Gidy, France.

Або
Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія.
Servier (Ireland) Industries Ltd, Ireland.
Gorey Road, Arklow Co Wicklow, Ireland.

Заявник та його адреса.

Лабораторії Серв'є, Франція.
Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine France.