ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ноліпрел® Бі-форте
(Noliprel® Bi-forte)

Склад:

діючі речовини: периндоприл (perindopril)/індапамід (indapamide);

1 таблетка містить 6,79 мг периндоприлу, що відповідає 10 мг периндоприлу аргініну, та 2,5 мг індапаміду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцерин, гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетка, вкрита плівковою оболонкою, білого кольору, круглої форми.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл та діуретики. Код АТХ С09В А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ноліпрел® Бі-форте – це комбінація інгібітору АПФ периндоприлу аргініну та сульфонамідного діуретика індапаміду. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом.

Механізм дії

Механізм дії периндоприлу

Периндоприл – інгібітор АПФ, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилатуючої субстанції) до неактивних гептапептидів. Інгібування АПФ призводить до: зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові, тоді як альдостерон не чинить негативного впливу; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважаючому впливу на судини

м’язів та нирок; при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування. Окрім того, периндоприл знижує артеріальний тиск (АТ) у пацієнтів із нормальним і низьким рівнем реніну у плазмі крові. Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти неактивні. Периндоприл зменшує роботу серця через вазодилататорну дію на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів) – зменшення переднавантаження – та через зменшення загального опору периферичних судин – зменшення постнавантаження на серце. Дослідження, проведені з участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків, зниження загального опору периферичних судин, збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу, збільшення регіонального кровотоку у м’язах. Покращуються показники тестів із фізичним навантаженням.

Механізм дії індапаміду

Індапамід – похідна сульфонаміду з індоловим кільцем, фармакологічно споріднена з тіазидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів і меншою мірою - калію і магнію із сечею, підвищуючи таким чином сечовиділення та забезпечуючи антигіпертензивну дію.

Фармакодинамічні ефекти

Ноліпрел® Бі-форте чинить дозозалежну антигіпертензивну дію на систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи.

PICXEL – багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе контрольоване дослідження, у ході якого за результатами ехокардіографії оцінювали вплив комбінації периндоприлу та індапаміду на гіпертрофію лівого шлуночка порівняно з еналаприлом у монотерапії. У ході дослідження PICXEL пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (з індексом маси лівого шлуночка > 120 г/м^2 у чоловіків та > 100 г/м^2 у жінок) було рандомізовано у дві групи: одна група пацієнтів приймала 2 мг периндоприлу тертбутиламіну (еквівалентно 2,5 мг периндоприлу аргініну)/0,625 мг індапаміду, інша – 10 мг еналаприлу 1 раз на добу протягом року. Дози було адаптовано відповідно до показників АТ: дозу периндоприлу тертбутиламіну збільшували до 8 мг (еквівалентно 10 мг периндоприлу аргініну), індапаміду – до 2,5 мг, еналаприлу – до 40 мг 1 раз на добу. Препарати у стартовій дозі продовжили приймати 34 % пацієнтів у групі периндоприлу/індапаміду (2 мг периндоприлу та 0,625 мг індапаміду) та 20 % у групі еналаприлу (10 мг). Серед усіх рандомізованих пацієнтів наприкінці лікування індекс маси лівого шлуночка зменшився достовірно більшою мірою у пацієнтів, які отримували периндоприл/індапамід (-10,1 г/м^2), ніж у групі еналаприлу (-1,1 г/м^2). Різниця між двома групами становила -8,3 (95 % довірчий інтервал [ДІ] від -11,5 до -5,0, $p < 0,0001$). Кращого ефекту щодо зниження індексу маси лівого шлуночка було досягнуто при прийомі дози 8 мг периндоприлу (еквівалентно 10 мг периндоприлу аргініну)/2,5 мг індапаміду. Артеріальний тиск більш ефективно зменшився у групі периндоприлу/індапаміду: різниця середнього зниження АТ між двома групами пацієнтів становила -5,8 мм рт. ст. (95 % ДІ від -7,9 до -3,7, $p < 0,0001$) для САТ та -2,3 мм рт. ст. (95 % ДІ від -3,6 до -0,9, $p = 0,0004$) для ДАТ.

Фармакодинамічні ефекти, пов’язані з периндоприлом

Периндоприл ефективно знижує АТ при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкому, помірному та тяжкому. Зниження САТ і ДАТ спостерігається у положенні як лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому

одноразової дози та зберігається більше доби. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітору АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після прийому. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація АТ досягається через місяць і зберігається без виникнення тахіфілаксії. Припинення терапії не супроводжується синдромом відміни. Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Додавання у разі необхідності тіазидного діуретика призводить до додаткового синергізму. Комбіноване застосування інгібітору АПФ і тіазидного діуретика зменшує ризик гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика як монотерапії.

Фармакодинамічні ефекти, пов’язані з індапамідом

При застосуванні як монотерапії індапамід чинить антигіпертензивну дію, яка триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними. Антигіпертензивна дія індапаміду пропорційна до покращання еластичності артерій та зменшення резистентності артеріол і загального периферичного опору судин. Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. При перевищенні дози антигіпертензивна дія тіазидних та тіазидоподібних діуретиків досягає рівня плато, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, не слід збільшувати дозу препарату. Більше того, як було показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) та не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензію та цукровим діабетом.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості периндоприлу та індапаміду при застосуванні у комбінації не відрізняються від властивостей цих компонентів при їх окремому застосуванні.

Фармакокінетичні властивості периндоприлу

Всмоктування та біодоступність. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, його максимальна концентрація досягається через 1 годину. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, знижується і його біодоступність, периндоприлу аргінін слід приймати перорально в одноразовій добовій дозі вранці перед їдою.

Розподіл. Об’єм розподілу незв’язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв’язування периндоприлату з білками плазми крові становить 20 %, в основному з АПФ, і залежить від концентрації.

Біотрансформація. Периндоприл є пролікарським засобом. Так, 27 % 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.

Виведення. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв’язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається протягом 4 діб.

Лінійність/нелінійність. Було продемонстровано лінійний зв’язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Виведення периндоприлату знижується у пацієнтів літнього віку та в осіб із серцевою або нирковою недостатністю.

Порушення функції нирок. Для пацієнтів з нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Необхідність діалізу. Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Цироз печінки. Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули знижується вдвічі. Однак кількість утворюваного периндоприлату не зменшується, і, отже, таким пацієнтам не потрібно підбирати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні властивості індапаміду

Всмоктування. Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому препарату.

Розподіл. Зв’язування з протеїнами плазми крові становить 79 %.

Біотрансформація та виведення. Період напіввиведення становить 14–24 години (у середньому – 18 годин). Повторний прийом не призводить до кумуляції. Виведення головним чином відбувається із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у формі неактивних метаболітів.

Особливі категорії пацієнтів

Порушення функції нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які потребують застосування периндоприлу аргініну у дозі 10 мг та індапаміду у дозі 2,5 мг.

Протипоказання.

Пов’язані з периндоприлом:

- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого інгібітору АПФ;
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов’язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;

- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Ноліпрел® Бі-форте не застосовувати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пов'язані з індапамідом:

- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких інших сульфонамідів;
- порушення функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- печінкова енцефалопатія;
- порушення функції печінки тяжкого ступеня;
- гіпокаліємія.

Пов'язані з препаратом Ноліпрел® Бі-форте:

- гіперчутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Через відсутність достатнього клінічного досвіду Ноліпрел® Бі-форте не слід застосовувати:

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, спільні для периндоприлу та індапаміду

Одночасне застосування не рекомендоване

Літій. Під час одночасного застосування літію та інгібіторів АПФ повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію в сироватці крові та підвищення його токсичності. Одночасне застосування периндоприлу разом з індапамідом і літієм не рекомендоване, однак якщо це дійсно необхідно, слід ретельно контролювати концентрацію літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Баклофен. Збільшується антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск і в разі необхідності коригувати дозу антигіпертензивного засобу.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ) (у тому числі ацетилсаліцилова кислота у

дозі ≥ 3 г/добу). При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та нестероїдних протизапальних засобів, наприклад ацетилсаліцилової кислоти у протизапальних дозах, інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗЗ, можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗЗ може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, у тому числі до розвитку гострої ниркової недостатності, та підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо хворим літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс до початку лікування та контролювати функцію нирок на початку і впродовж комбінованої терапії.

Одночасне застосування, що потребує уваги

Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептичні засоби. Посилюють антигіпертензивну дію та підвищують ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Взаємодії, пов'язані з периндоприлом

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) внаслідок одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана зі збільшенням частоти виникнення таких побічних реакцій, як гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR, (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які спричиняють гіперкаліємію. Рівень калію в крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують Ноліпрел® Бі-форте, може виникнути гіперкаліємія. Деякі препарати або терапевтичні класи лікарських засобів, такі як аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, гепарини, імунодепресивні засоби, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик подібно до амілориду, можуть спричинити виникнення гіперкаліємії. Комбінація цих лікарських засобів збільшує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу Ноліпрел® Бі-форте з вищезазначеними препаратами не рекомендовано. Якщо одночасне застосування цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг рівня калію у крові.

Одночасне застосування протипоказане (див. розділ «Протипоказання»)

Аліскірен. У пацієнтів з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок збільшується ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок і серцево-судинної захворюваності та летальності.

Екстракорпоральні методи лікування. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, через підвищений ризик розвитку анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності проведення такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Одночасне застосування не рекомендоване

Аліскірен. У всіх інших групах пацієнтів, як і у пацієнтів з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок, збільшується ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок і серцево-судинної захворюваності та летальності (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутня терапія інгібітором АПФ і блокатором рецепторів ангіотензину. У публікаціях повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або у хворих на цукровий діабет з ураженням органів-мішеней супутня терапія інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину супроводжувалась підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострою нирковою недостатністю) порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Застосування подвійної блокади (тобто комбінації інгібітору АПФ та антагоніста рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію в крові та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин. Існує ризик збільшення частоти виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амілорид), калій (солі). Існує ризик виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок (адитивний гіперкаліємічний ефект). Комбінація периндоприлу з вищезазначеними лікарськими засобами не рекомендована (див. розділ «Особливості застосування»). У разі якщо одночасне застосування цих препаратів усе ж таки показано, їх слід застосовувати з обережністю і з частим контролем рівня калію в сироватці крові. Інформацію про застосування спіронолактону пацієнтам із серцевою недостатністю наведено в пункті «Одночасне застосування, що потребує особливої уваги».

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Протидіабетичні засоби (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування). Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських засобів (інсуліни, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування) може посилити цукрознижувальний ефект з ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідніше, що цей феномен може виникати протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, особливо за наявності дефіциту води та

натрію, після початку терапії інгібітором АПФ може надмірно зменшитися артеріальний тиск. Імовірність розвитку гіпотензивних ефектів може бути знижена шляхом відміни прийому діуретика, підвищення об'єму циркулюючої крові або споживання солі перед початком терапії периндоприлом, яку слід розпочинати з низької дози з поступовим її підвищенням. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, коли попередня терапія діуретиком могла спричинити дефіцит води/натрію, слід відмінити прийом діуретика перед початком застосування інгібітору АПФ (у такому випадку прийом діуретика з часом може бути поновлено) або розпочати лікування інгібітором АПФ з низької дози з поступовим її підвищенням. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, які застосовують діуретик, лікування інгібітором АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика. У всіх випадках необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом кількох перших тижнів терапії інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). При одночасному застосуванні еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібіторів АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії, потенційно летальної, особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації. Перед початком застосування такої комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії і порушення функції нирок. Рекомендується проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево протягом першого місяця лікування і щомісячно надалі.

Одночасне застосування, що потребує уваги

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори. Одночасне застосування цих лікарських засобів може посилити гіпотензивні ефекти периндоприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатики, імунодепресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід. Одночасне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищення ризику лейкопенії (див. розділ «Особливості застосування»).

Анестезуючі засоби. Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких анестезуючих препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Препарати золота. При лікуванні пацієнтів ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та одночасному застосуванні інгібітору АПФ, у тому числі периндоприлу, у рідкісних випадках повідомлялося про виникнення нітритоїдних реакцій (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія).

Взаємодії, пов'язані з індапамідом

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», такими як (поданий перелік не є повним) антиаритмічні лікарські

засоби класу IA (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол); деякі антипсихотики: фенотіазини (наприклад хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (наприклад амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол), інші антипсихотики (наприклад пімозид); інші препарати (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, моксифлоксацин, пентамідин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенний, метадон, астемізол, терфенадин). Слід запобігати зниженню рівня калію у плазмі крові та у разі необхідності його коригувати, а також контролювати QT-інтервал.

Лікарські засоби, що знижують вміст калію в крові. Амфотерицин В для внутрішньовенного застосування, глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні засоби, які стимулюють перистальтику, підвищують ризик зниження рівня калію у сироватці крові (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у плазмі крові та коригувати його у разі потреби, зокрема при одночасному лікуванні препаратами наперстянки. Слід застосовувати проносні засоби, які не стимулюють перистальтику.

Препарати наперстянки. Гіпокаліємія та/або гіпомагніємія, сприяє токсичній дії наперстянки. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію, магнію у плазмі крові та ЕКГ-контроль, а у разі необхідності коригувати лікування.

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Одночасне застосування, що потребує уваги

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Незважаючи на раціональність призначення цієї комбінації деяким пацієнтам, можливе виникнення гіпокаліємії або гіперкаліємії (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або з цукровим діабетом). Слід контролювати рівень калію у плазмі крові, проводити ЕКГ-моніторинг і у разі необхідності переглянути терапію.

Метформін. Може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок розвитку функціональної ниркової недостатності, пов’язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід застосовувати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби. У разі дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, зростає ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. Перед застосовуванням йодоконтрастних препаратів необхідно відновити водний баланс.

Кальцій (солі). Існує ризик збільшення вмісту кальцію в крові через зменшення його виведення із сечею.

Циклоспорин, такролімус. Існує ризик збільшення вмісту креатиніну в крові без зміни концентрації циркулюючого циклоспорину, навіть у разі відсутності дефіциту води та натрію.

Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії). Зменшують антигіпертензивний ефект (затримка води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів).

Особливості застосування.

Особливі застереження

Особливі застереження, спільні для периндоприлу та індапаміду

Літій. Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі застереження, пов'язані з периндоприлом

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Існують дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому застосування подвійної блокади РААС внаслідок одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо ж терапія подвійною блокадою РААС вважається абсолютно необхідною, то її слід проводити тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід застосовувати одночасно інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

Калійзберігаючі засоби, добавки або замінники солі, що містять калій. Комбінація периндоприлу та калійзберігаючих засобів, добавок або замінників солі, що містять калій, зазвичай не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, повідомлялося про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів із нормальною функцією нирок у разі відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід застосовувати дуже обережно пацієнтам із колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом чи прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів ризику, особливо при наявності порушення функції нирок. У декого з таких пацієнтів відзначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, іноді - резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. При застосуванні периндоприлу таким хворим рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Окрім того, пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти свого лікаря про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад біль у горлі, підвищення температури тіла) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Застосування діуретиків може бути сприятливим фактором. Зниження функції нирок може супроводжуватись лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (ангіоедема). У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприл, повідомлялося про рідкісні випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див.

розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом препарату та встановити медичний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Якщо набряк розповсюджувався лише в зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращувався без лікування, хоча застосування антигістамінних препаратів було корисним для зменшення симптомів. Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідна термінова невідкладна терапія, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи щодо забезпечення прохідності дихальних шляхів. Про виникнення ангіоневротичного набряку частіше повідомлялося у пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, порівняно з представниками інших рас. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, належать до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів АПФ. Повідомлялося про рідкісні випадки інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів відзначався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); іноді інтестинальний ангіоневротичний набряк не супроводжувався проявом попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень інгібітору С1-естерази був у нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку було встановлено за допомогою таких процедур, як комп'ютерна томографія абдомінальної ділянки або ультразвукове дослідження, або під час хірургічного втручання; після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. У разі виникнення абдомінального болю у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, слід провести диференціальну діагностику, для того щоб виключити інтестинальний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід з обережністю розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) пацієнтів, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації. Повідомлялося про поодинокі випадки тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії препаратами, що містять бджолину отруту. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх прийому під час імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту. Однак у пацієнтів, які потребують застосування як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізації, таких реакцій можна уникнути завдяки тимчасовому припиненню прийому інгібітору АПФ щонайменше за 24 години перед початком десенсибілізуючої терапії.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ). У пацієнтів, які

застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛНЩ з використанням декстрану сульфату, рідко повідомлялося про виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Цих реакцій можна уникнути, якщо тимчасово утриматися від терапії інгібітором АПФ перед проведенням кожного аферезу.

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 (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних засобів.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати даний препарат не рекомендується.

Пацієнти після трансплантації нирки. Досвід призначення периндоприлу аргініну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

Артеріальна гіпотензія. Повідомлялося про виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії є вірогіднішим у пацієнтів із більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають петльові діуретики у великих дозах, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам слід перебувати під ретельним наглядом лікаря. Такі самі застереження існують для осіб з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити інфаркт міокарда або інсульт.

Ішемічна хвороба серця. Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом був епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь, перш ніж вирішувати питання про продовження терапії.

Особливі застереження, пов'язані з індапамідом

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, особливо у разі дисбалансу електролітів, може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, яка може прогресувати до печінкової коми. У такому разі застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фоточутливість. При застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків повідомлялося про виникнення реакцій фоточутливості (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи реакції фоточутливості під час лікування прийом препарату рекомендовано припинити. Якщо ж є потреба у відновленні його застосування, рекомендується захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Запобіжні заходи

Запобіжні заходи, спільні для периндоприлу та індапаміду

Порушення функції нирок. При наявності ниркової недостатності тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак порушення функції нирок результати

лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити з можливістю його відновлення у меншій дозі або лише однією з його складових. Таким пацієнтам необхідно проводити частий моніторинг рівня калію та креатиніну в крові: через 2 тижні від початку лікування та надалі кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, у тому числі зі стенозом ниркової артерії. Цей препарат не слід застосовувати пацієнтам зі значним двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів. У пацієнтів із дефіцитом натрію (особливо при наявності стенозу ниркових артерій) існує ризик різкого зниження артеріального тиску. Тому необхідний систематичний моніторинг щодо клінічних ознак дефіциту води та електролітів, що може виникнути при інтеркурентних випадках блювання або діареї. У таких пацієнтів слід регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові. При виникненні значної артеріальної гіпотензії може бути потрібна внутрішньовенна інфузія ізотонічного розчину натрію хлориду. Тимчасова гіпотензія не є протипоказанням для продовження лікування. Після відновлення об’єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування можна відновити у зменшеній дозі або тільки однією зі складових препарату.

Рівень калію. Комбінація периндоприлу та індапаміду не виключає можливості виникнення гіпокаліємії, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом або з нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу в комбінації з діуретиком, слід проводити регулярний контроль рівня калію у плазмі крові.

Допоміжні речовини. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Рівень натрію. Ноліпрел® Бі-форте містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже вільний від натрію.

Запобіжні заходи, пов’язані з периндоприлом

Кашель. Повідомлялося про виникнення сухого кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. Цей кашель є стійким і припиняється після відміни препарату. У разі появи цього симптому необхідно брати до уваги можливість його ятрогенної етіології. Якщо призначення інгібітору АПФ для лікування пацієнта є необхідним, може бути прийняте рішення про продовження терапії.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі наявності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів). Значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася під час гострого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками) у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, при наявності стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або цирозу печінки з набряками та асцитом. Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого застосування та протягом перших 2 тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що підтверджує наявність функціональної ниркової недостатності. Іноді, хоча й рідко, це може виникнути у будь-який час та мати гострий початок. У таких випадках лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням.

Пацієнти літнього віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок і рівень калію у крові. Для зниження ризику виникнення раптової артеріальної гіпотензії, особливо при наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу препарату слід коригувати залежно від відповіді артеріального тиску на лікування.

Атеросклероз. Ризик виникнення артеріальної гіпотензії існує в усіх групах пацієнтів, але пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю церебрального кровообігу препарат слід застосовувати з особливою обережністю, розпочинаючи лікування з низької дози.

Реноваскулярна гіпертензія. Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Проте інгібітори АПФ можуть бути корисними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію або якщо така операція неможлива. Ноліпрел® Бі-форте не слід призначати пацієнтам із наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього. У такому випадку лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з меншої дози, ніж рекомендована доза препарату.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня. Ноліпрел® Бі-форте не слід призначати пацієнтам із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV класу), оскільки лікування необхідно розпочинати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. Лікування β-блокаторами пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю припиняти не потрібно, необхідно додати інгібітор АПФ до β-блокатора.

Пацієнти з цукровим діабетом. Ноліпрел® Бі-форте не слід призначати пацієнтам з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію в крові), оскільки лікування необхідно розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози. У пацієнтів із цукровим діабетом, які раніше застосовували пероральні цукрознижувальні засоби або інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Расові особливості. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.

Хірургічне втручання/анестезія. Інгібітори АПФ можуть спричинити артеріальну гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика з гіпотензивним потенціалом. Тому лікування інгібітором АПФ тривалої дії, таким як периндоприл, у разі можливості рекомендується припинити за 1 добу до хірургічного втручання.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка слід з обережністю застосовувати інгібітори АПФ.

Печінкова недостатність. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з виникненням синдрому, що розпочинається з холестатичної жовтяниці та прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ та забезпечити відповідний медичний нагляд (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприл, відзначалося збільшення рівня калію у сироватці крові, інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною

функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, особливо дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (наприклад спіронолактоном, еплереноном, триамтереном, амілоридом), добавками або замінниками солі, що містять калій; або застосування інших препаратів, пов'язаних із підвищенням рівня калію у сироватці крові (наприклад гепарину, ко-тримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол, інших інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II, ацетилсаліцилової кислоти в дозі ≥ 3 г/добу, інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗЗ, імунодепресивних засобів, таких як циклоспорин або такролімус, триметоприм), і особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування добавок або замінників солі, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків, особливо в пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, іноді летальну аритмію. Пацієнтам, які застосовують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також проводити ретельний моніторинг рівня калію у крові та функції нирок. Якщо одночасне застосування вищезазначених лікарських засобів вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та частим контролем рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запобіжні заходи, пов'язані з індапамідом

Баланс води та електролітів

Рівень натрію. Перед початком лікування та надалі через регулярні проміжки часу слід визначати рівень натрію у плазмі крові. Зниження рівня натрію в крові спочатку може бути безсимптомним, тому необхідний регулярний моніторинг. Контроль слід проводити частіше у пацієнтів літнього віку та хворих на цироз печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Будь-яке лікування діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією може призвести до зневоднення та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу: частота та вираженість цього ефекту незначні.

Рівень калію. Зниження рівня калію в крові з виникненням гіпокаліємії є основним фактором ризику при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Гіпокаліємія може спричинити м'язові розлади. Надходила інформація про виникнення рабдоміолізу, переважно з супутньою тяжкою гіпокаліємією. Слід запобігати зниженню рівня калію (< 3,4 ммоль/л) у певних категорій пацієнтів високого ризику, таких як пацієнти літнього віку та/або ті, хто недостатньо харчується, незалежно від застосування інших лікарських засобів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю. У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів і ризик виникнення порушень серцевого ритму. Пацієнти, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або ятрогенного ґенезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, є сприятливим фактором виникнення порушень серцевого ритму тяжкого ступеня, особливо пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною. У всіх випадках необхідний більш частий контроль рівня калію в крові. Перше визначення рівня калію у плазмі крові слід провести протягом першого тижня лікування. Виявлення гіпокаліємії вимагає її корекції. Гіпокаліємія, що виникла у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Рівень кальцію. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею і призводити до незначного тимчасового підвищення рівня кальцію в крові. Значне підвищення рівня кальцію в крові може бути пов'язане з недіагностованим гіперпаратиреоїдизмом. У таких випадках лікування слід припинити та провести моніторинг функції паращитовидних залоз.

Магній у плазмі крові. Було показано, що тіазиди та пов'язані з ними діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Рівень глюкози в крові. Контроль рівня глюкози в крові є дуже важливим для пацієнтів з цукровим діабетом, особливо при зниженому рівні калію.

Сечова кислота. У пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти в крові можливе збільшення кількості нападів подагри.

Функція нирок і діуретики. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, коли функція нирок у нормі або порушення є незначними (рівень креатиніну в крові < 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові слід визначати за формулою Кокрофта з урахуванням віку, маси тіла та статі: кліренс креатиніну (cl_{cr}) = (140 – вік) × маса тіла/0,814 × рівень креатиніну у плазмі крові, де вік виражений у роках, маса тіла – у кілограмах, рівень креатиніну у плазмі крові – у мікромолях/літр. Ця формула прийнятна для визначення рівня креатиніну плазми крові у чоловіків літнього віку, але для жінок її слід адаптувати шляхом множення результату на 0,85. Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, знижує гломерулярну фільтрацію, що може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має побічних наслідків у пацієнтів із нормальною функцією нирок, але може погіршити наявну ниркову недостатність.

Спортсмени. Спортсмени мають пам'ятати, що цей препарат містить діючу речовину, що може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією, та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Застереження, пов’язані з периндоприлом

Переконливих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності немає; однак не можна виключати невелике підвищення цього ризику. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов’язковим, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні у період вагітності. Якщо у період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і у разі необхідності замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності чинить токсичний вплив на плід (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та на організм новонародженої дитини (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо ж інгібітори АПФ застосовували у II та III триместрах вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження функцій нирок та будови черепа новонародженого. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії.

Застереження, пов’язані з індапамідом

Дані щодо застосування індапаміду вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 випадків). Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика під час III триместру вагітності може бути зниження об’єму циркулюючої крові вагітної жінки та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого токсичного впливу на репродуктивність. Як запобіжний захід бажано уникати застосування індапаміду у період вагітності.

Годування груддю

Ноліпрел® Бі-форте не рекомендований у період годування груддю. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю на час лікування або відміни препарату у період годування груддю з огляду на важливість терапії для матері.

Застереження, пов’язані з периндоприлом

Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв’язку з відсутністю даних. Слід надати перевагу альтернативному лікуванню з доведеним профілем безпеки, особливо у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти.

Застереження, пов’язані з індапамідом

Дані щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатні. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю пов’язують зі зменшенням або навіть пригніченням лактації. Індапамід не рекомендований у період годування груддю.

Фертильність

Застереження, спільні для периндоприлу та індапаміду

Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самців та самок тварин. Впливу на фертильність людини не очікується.

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

Дві діючі речовини при застосуванні окремо або в комбінації у вигляді препарату Ноліпрел® Бі-форте не впливають на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, але в деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами. Як наслідок, здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може погіршитися.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Рекомендована доза лікарського засобу Ноліпрел® Бі-форте становить 1 таблетку на добу одноразово, бажано вранці перед їдою.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам літнього віку слід визначити рівень креатиніну плазми крові з урахуванням віку, маси тіла та статі. Лікування пацієнтів літнього віку можна розпочинати у разі нормальної функції нирок та після врахування відповіді артеріального тиску на терапію.

Порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). У разі наявності порушень функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Звичайне медичне спостереження має включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію у плазмі крові.

Порушення функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). У разі наявності порушень функції печінки тяжкого ступеня лікування препаратом протипоказане. Пацієнти з порушеннями функції печінки помірного ступеня не потребують корекції дози.

Діти.

Ноліпрел® Бі-форте не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків. Безпека та ефективність застосування периндоприлу аргініну/індапаміду педіатричним пацієнтам не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми. У разі передозування найчастішою побічною реакцією є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, що може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії), а

також циркуляторним шоком. Можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та натрію у плазмі крові), ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття (пальпітація), брадикардія, тривожність, кашель.

Лікування. Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму – промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля, після цього слід нормалізувати водно-електролітний баланс в умовах стаціонару. У разі виникнення значної артеріальної гіпотензії пацієнту потрібно надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. У разі необхідності слід провести внутрішньовенне введення ізотонічного розчину натрію хлориду або застосувати будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові. Периндоприлат, активна форма периндоприлу, може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Застосування периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зменшенню втрати калію у плазмі крові, зумовленої індапамідом. У 6 % пацієнтів, які лікуються препаратом Ноліпрел® Бі-форте, виникає гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л). Найчастіше повідомлялося про виникнення таких побічних реакцій: при застосуванні периндоприлу - запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, біль в абдомінальній ділянці, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, спазми м'язів та астенія; при застосуванні індапаміду - гіпокаліємія, реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у осіб зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій та макулопапульозних висипань.

Під час проведення клінічних досліджень та/або післяреєстраційного застосування препарату спостерігалися зазначені нижче побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: риніт (дуже рідко - периндоприл).

З боку ендокринної системи: синдром неадекватної секреції антидіуретичних гормонів (СНСАДГ) (рідко - периндоприл).

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія (нечасто* - периндоприл); агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл та індапамід); апластична анемія (дуже рідко - індапамід); панцитопенія (дуже рідко - периндоприл); лейкопенія (дуже рідко - периндоприл та індапамід); нейтропенія (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл); гемолітична анемія (дуже рідко - периндоприл та індапамід); тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл та індапамід).

З боку імунної системи: гіперчутливість (головним чином дерматологічні реакції у пацієнтів, схильних до розвитку алергічних та астматичних реакцій) (часто - індапамід).

З боку обміну речовин і метаболізму: гіпокаліємія (див. розділ «Особливості застосування») (часто - індапамід); гіпоглікемія (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») (нечасто* - периндоприл);

гіперкаліємія, оборотна при відміні препарату (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто* - периндоприл); гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто* - периндоприл, нечасто - індапамід); гіпохлоремія (рідко - індапамід); гіпомагніємія (рідко - індапамід); гіперкальціємія (дуже рідко - індапамід).

З боку психіки: зміни настрою (нечасто - периндоприл); порушення сну (нечасто - периндоприл); депресія (нечасто* - периндоприл); сплутаність свідомості (дуже рідко - периндоприл).

З боку нервової системи: запаморочення (часто - периндоприл); головний біль (часто - периндоприл, рідко - індапамід); парестезія (часто - периндоприл, рідко - індапамід); дисгевзія (часто - периндоприл); сонливість (нечасто* - периндоприл); непритомність (нечасто* - периндоприл, частота невідома - індапамід); внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику можливе виникнення інсульту (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл); у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») (частота невідома - індапамід).

З боку органів зору: порушення зору (часто - периндоприл, частота невідома - індапамід); міопія (див. розділ «Особливості застосування») (частота невідома - індапамід); нечіткість зору (частота невідома - індапамід); хоріоїдальний випіт (частота невідома – індапамід); гостра закритокутова глаукома (частота невідома – індапамід).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго (часто - периндоприл, рідко - індапамід); дзвін у вухах (часто - периндоприл).

З боку серця: пальпітації (нечасто* - периндоприл); тахікардія (нечасто* - периндоприл); стенокардія (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл); аритмія (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь) (дуже рідко - периндоприл та індапамід); внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику можливе виникнення інфаркту міокарда (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл); пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (потенційно летальна) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») (частота невідома - індапамід).

З боку судин: артеріальна гіпотензія (і прояви, пов’язані з гіпотензією) (див. розділ «Особливості застосування») (часто - периндоприл, дуже рідко - індапамід); васкуліт (нечасто* - периндоприл); припливи жару (рідко* - периндоприл); феномен Рейно (частота невідома - периндоприл).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель (див. розділ «Особливості застосування») (часто - периндоприл); задишка (часто - периндоприл); бронхоспазм (нечасто - периндоприл); еозинофільна пневмонія (дуже рідко - периндоприл).

З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці (часто - периндоприл); запор (часто - периндоприл, рідко - індапамід); діарея (часто - периндоприл); диспепсія (часто - периндоприл); нудота (часто - периндоприл, рідко - індапамід); блювання (часто - периндоприл, нечасто - індапамід); сухість у роті (нечасто - периндоприл, рідко - індапамід); панкреатит (дуже рідко - периндоприл та індапамід).

З боку гепатобіліарної системи: гепатит (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл, частота невідома - індапамід); порушення функції печінки (дуже рідко -

індапамід).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж (часто - периндоприл); висипання (часто - периндоприл); макулопапульозні висипання (часто - індапамід); кропив'янка (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто - периндоприл, дуже рідко - індапамід); ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто - периндоприл, дуже рідко - індапамід); пурпура (нечасто - індапамід); гіпергідроз (нечасто - периндоприл); реакції фоточутливості (нечасто* - периндоприл, частота невідома - індапамід); пемфігоїд (нечасто* - периндоприл); посилення симптомів псоріазу (рідко* - периндоприл); мультиформна еритема (дуже рідко - периндоприл); токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко - індапамід); синдром Стівенса-Джонсона (дуже рідко - індапамід).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: спазми м'язів (часто - периндоприл, частота невідома – індапамід); можливе погіршення існуючого гострого системного червоного вовчака (частота невідома - індапамід); артралгія (нечасто* - периндоприл); міалгія (нечасто* - периндоприл, частота невідома – індапамід); м'язова слабкість (частота невідома – індапамід); рабдоміоліз (частота невідома – індапамід).

З боку сечовидільної системи: ниркова недостатність (нечасто - периндоприл, дуже рідко - індапамід); гостра ниркова недостатність (рідко - периндоприл); анурія/олігурія (рідко* - периндоприл).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція (нечасто - периндоприл та індапамід).

Загальні розлади та реакції у місці введення: астенія (часто - периндоприл); біль у грудях (нечасто* - периндоприл); нездужання (нечасто* - периндоприл); периферичний набряк (нечасто* - периндоприл); пірексія (нечасто* - периндоприл); втома (рідко - індапамід).

Результати лабораторних досліджень: підвищення рівня сечовини в крові (нечасто* - периндоприл); підвищення рівня креатиніну в крові (нечасто* - периндоприл); підвищення рівня білірубіну в крові (рідко - периндоприл); підвищення рівня печінкових ферментів (рідко - периндоприл, частота невідома - індапамід); зниження рівня гемоглобіну та гематокриту (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко - периндоприл); підвищення рівня глюкози в крові (частота невідома - індапамід); підвищення рівня сечової кислоти в крові (частота невідома - індапамід); подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») (частота невідома - індапамід).

Ушкодження, отруєння та ускладнення при проведенні процедур: падіння (нечасто* - периндоприл).

* Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

Звіт про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та

відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати таблетки у щільно закритому контейнері для захисту від вологи. Не потребує особливих температурних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 30 таблеток у контейнері; по 1 або 3 контейнери в коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв’є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

Виробник.

Серв’є (Ірландія) Індастріс Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Горей Роуд, Арклоу, Ко. Віклоу, Y14 E284, Ірландія/ Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Y14 E284, Ireland.

Заявник.

Лє Лабораторуар Серв’є/Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France.

У разі виникнення запитань звертайтесь до ТОВ «Серв’є Україна» за тел. (044) 490 3441.