

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ноліпрел® аргінін форте
(Noliprel® arginine forte)

Склад:

діючі речовини: периндоприлу аргінін, індапамід;

1 таблетка містить 5 мг периндоприлу аргініну, що відповідає 3,395 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапаміду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат (Е 470 В), мальтодекстрин, кремнію діоксид колоїдний безводний (Е 551), натрію крохмальгліколят (тип А), макрогол 6000, гліцерин (Е 422), гіпромелоза (Е 464), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

виробництва «Лабораторії Серв'є Індастрі», Франція: білого кольору, довгастої форми
таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

виробництва «Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд», Ірландія: білого кольору, довгастої форми
таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням « » з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Периндоприл і діуретики. Код АТХ С09В А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ноліпрел® аргінін 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

Ноліпрел® аргінін форте має адитивний синергічний ефект двох антигіпертензивних

компонентів.

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® аргінін форте чинить дозозалежну антигіпертензивну дію на систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, які знаходяться у положенні як лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату триває 24 години. Зниження артеріального тиску досягається менш ніж за один місяць без виникнення тахіфілаксії; припинення лікування не спричиняє синдрому відміни. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричинює антигіпертензивну дію синергічного походження, яка є результатом окремих ефектів складових препарату.

PISCHEL – багатоцентрове рандомізоване подвійне 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 PISCHEL пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (з індексом маси лівого шлуночка $> 120 \text{ г/м}^2$ у чоловіків та $> 100 \text{ г/м}^2$ 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/м²), ніж у групі еналаприлу (-1,1 г/м²). 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 максимальних доз периндоприлу/індапаміду (10 мг/2,5 мг). 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.

ADVANCE – міжнародне мультицентрове рандомізоване дослідження з бі-факторіальним (2×2) дизайном, спрямоване на визначення переваг зниження артеріального тиску фіксованою комбінацією периндоприлу/індапаміду порівняно з плацебо на тлі поточної стандартної терапії (подвійне сліпе порівняння) та переваг стратегії інтенсивного контролю глікемії (рівень HbA1c $\leq 6,5$ %) на основі Гліклазиду MR (Діабетону® MR) порівняно зі стандартним контролем глікемії (дизайн PROBE [проспективне рандомізоване відкрите дослідження із визначенням сліпим методом]) за впливом на основні макро- та мікросудинні події у пацієнтів з діабетом II типу. Первинна кінцева точка складалась із основних макроваскулярних (кардіоваскулярний летальний наслідок, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт) і мікроваскулярних (нові випадки або погіршення нефропатії, ретинопатії) подій. У дослідженні брали участь 11140 пацієнтів з діабетом II типу. У середньому вік пацієнтів становив 66 років, ІМТ 28 кг/м², тривалість діабету – 8 років, HbA1c 7,5 % та САТ/ДАТ 145/81 мм рт. ст. Серед них 83 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 32 % та 10 % пацієнтів мали в анамнезі мікро- та макроваскулярні захворювання відповідно та 27 % мали мікроальбумінурію. Супутня терапія включала препарати для зниження АТ (75 %), для зниження ліпідів (35 %, головним чином статини – 28 %), ацетилсаліцилову кислоту або інші антитромбоцитарні препарати (47 %). Протягом 6 тижнів періоду введення у дослідження пацієнти отримували комбінацію периндоприлу/індапаміду та продовжували приймати звичайну для них цукрознижувальну терапію. Далі пацієнтам за рандомізованим принципом був призначений прийом плацебо ($n = 5571$) або комбінація периндоприлу/індапаміду ($n = 5569$). Ноліпрел® аргінін форте, 5 мг/1,25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не прийнятний для початку терапії. Лікування розпочинали з периндоприлу аргініну 2,5 мг/індапаміду 0,625 мг по 1 таблетці 1 раз на добу. Через 3 місяці, за умови доброї переносимості, дозу підвищували. Тобто призначали препарат Ноліпрел® аргінін форте, 5 мг/1,25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1 таблетці 1 раз на добу. Лікування протягом 4,3 року комбінацією периндоприлу/індапаміду призвело до достовірного зниження на 9 % відносного ризику показників первинної кінцевої точки (95 % СІ [0,828; 0,996], $p = 0,041$). Переваги лікування периндоприлом/індапамідом порівняно з плацебо були зумовлені: достовірним зниженням відносного ризику загальної летальності на 14 % (95 % СІ [0,75; 0,98], $p = 0,025$); достовірним зниженням відносного ризику кардіоваскулярної летальності на 18 % (95 % СІ [0,68; 0,98], $p = 0,027$); достовірним зниженням відносного ризику всіх видів ниркових ускладнень на 21 % (95 % СІ [0,74; 0,86], $p < 0,001$). У підгрупі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які лікувалися периндоприлом/індапамідом, відзначалося достовірне зниження відносного ризику основних макро- та мікросудинних ускладнень на 9 % (95 % СІ [0,82; 1,0], $p = 0,052$) порівняно з групою плацебо. У підгрупі пацієнтів, які приймали периндоприл/індапамід, порівняно з групою плацебо, також відзначалося: достовірне зниження відносного ризику загальної летальності на 16 % (95 % СІ [0,73; 0,97], $p = 0,019$); достовірне зниження відносного ризику кардіоваскулярної летальності на 20 % (95 % СІ [0,66; 0,97], $p = 0,023$); достовірне зниження відносного ризику всіх видів ниркових ускладнень на 20 % (95 % СІ [0,73; 0,87], $p < 0,001$). Переваги лікування, направлено на зниження артеріального тиску, не залежали від переваг, досягнутих у пацієнтів, які лікувалися відповідно до стратегії інтенсивного контролю глікемії.

Фармакодинамічні ефекти, пов'язані з периндоприлом

Периндоприл ефективно знижує АТ при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкої, помірної та тяжкої. 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 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 у монотерапії.

Фармакодинамічні ефекти, пов'язані з індапамідом

При застосуванні як монотерапії індапамід чинить антигіпертензивну дію, яка триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, у яких діуретичні властивості є мінімальними. Антигіпертензивна дія індапаміду пропорційна покращенню еластичності артерій та зменшенню 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 гіпертензією 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 взаємозв'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» та «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 вигляді неактивних метаболітів.

Особливі категорії пацієнтів

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів.

Ноліпрел® аргінін форте показаний у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску при застосуванні периндоприлу як монотерапії.

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 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Ноліпрел® аргінін 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;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- печінкова енцефалопатія;
- порушення функції печінки тяжкого ступеня;
- гіпокаліємія.

Пов'язані з препаратом Ноліпрел® аргінін форте:

- гіперчутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Через відсутність достатнього клінічного досвіду Ноліпрел® аргінін 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 з інгібіторами АПФ (іАПФ) 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 в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

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

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ) (у тому числі ацетилсаліцилова кислота у дозі ≥ 3 г/добу). При одночасному застосуванні іАПФ та НПЗЗ, наприклад ацетилсаліцилової кислоти у протизапальних дозах, інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗЗ, можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування іАПФ 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 іАПФ, 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», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування іАПФ 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 розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування іАПФ 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 сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують Ноліпрел® аргінін форте, може виникнути гіперкаліємія. Деякі препарати або терапевтичні класи, такі як аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), іАПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, гепарини, імунодепресивні засоби (такі як циклоспорин або такролімус та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик подібно до амілориду, можуть спричинити виникнення гіперкаліємії. Комбінація цих препаратів збільшує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу Ноліпрел® аргінін 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 сироватці 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, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ЛНЩ 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 іАПФ і блокатором рецепторів ангіотензину. Повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або у хворих на цукровий діабет з ураженням органів-мішеней супутня терапія іАПФ та блокатором рецепторів ангіотензину супроводжувалась підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з застосуванням одного препарату, що впливає на РААС. Застосування подвійної блокади (тобто комбінації іАПФ та антагоніста рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умов 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 препаратами не рекомендована (див. розділ «Особливості застосування»). У разі якщо одночасне застосування усе ж таки показано, їх слід застосовувати з обережністю і з частим контролем рівня калію в сироватці крові. Інформація про застосування спіронолактону пацієнтам із серцевою недостатністю наведена в пункті «Одночасне застосування, що потребує особливої уваги».

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Протидіабетичні засоби (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування). Одночасне застосування іАПФ і протидіабетичних препаратів (інсуліни, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування) може посилити цукрознижувальний ефект з ризиком розвитку гіпоглікемії. Цей феномен може виникати протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, особливо з наявністю дефіциту води та натрію, після початку терапії іАПФ 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 іАПФ (у такому випадку прийом діуретика з часом може бути поновлено) або розпочати лікування іАПФ з низької дози з поступовим її підвищенням. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, які застосовують діуретик, лікування іАПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика. У всіх випадках необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом кількох перших тижнів терапії іАПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). При одночасному застосуванні еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами іАПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали іАПФ 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 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 іАПФ може призвести до підвищення ризику лейкопенії (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивну дію іАПФ.

Препарати золота. При лікуванні пацієнтів ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та одночасному застосуванні іАПФ, 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 препарати класу IA (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); класу III (наприклад аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол); деякі антипсихотики: фенотіазини (наприклад хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіорідазин, трифлуоперазин), бензаміди (наприклад амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол), інші антипсихотики (наприклад пімозид); інші речовини (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, моксифлоксацин, пентамідин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенний, метадон, астемізол, терфенадин). Слід запобігати зниженню 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). Слід 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). Можливе виникнення гіпокаліємії або гіперкаліємії (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або з цукровим діабетом). Слід контролювати рівень калію в 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 застосуванням 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 з комбінацією периндоприл/індапамід 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 іАПФ, 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 іАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендовано (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»). 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 іАПФ 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 іАПФ, 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 деякого 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. Також, 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 іАПФ 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 одnobічним стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (ангіоедема). У пацієнтів, які застосовували іАПФ, 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 іАПФ, порівняно з представниками інших рас. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом іАПФ, належать до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому іАПФ. Повідомлялося про рідкісні випадки інтестинального ангіоневротичного набряку у

пацієнтів, які отримували лікування іАПФ. 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 іАПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. При виникненні абдомінального болю у пацієнтів, які приймають іАПФ, слід провести диференціальну діагностику, щоб виключити інтестинальний ангіоневротичний набряк.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. 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 іАПФ 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 та гліптинами пацієнтів, які вже застосовують іАПФ.

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

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ). У пацієнтів, які застосовували іАПФ 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 іАПФ перед проведенням кожного аферезу.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали іАПФ 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 ступеня (кліренс креатиніну < 30 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 далі 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 із 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. 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, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Рівень натрію.

Ноліпрел® аргінін 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 іАПФ. Цей кашель є стійким і припиняється після відміни препарату. У разі появи цього симптому необхідно брати до уваги можливість його ятрогенної етіології. Якщо призначення іАПФ 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 РААС спостерігалася під час гострого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками) у пацієнтів із низьким артеріальним тиском, при наявності стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або цирозу печінки з набряками та асцитом. Блокування цієї системи іАПФ, 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 іАПФ можуть бути корисними для пацієнтів із реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію або якщо така операція неможлива. Якщо Ноліпрел® аргінін форте призначений пацієнтам із наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього, лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низької дози і під контролем рівня калію в крові, оскільки у деяких пацієнтів спостерігалась функціональна ниркова недостатність, яка була оборотною при припиненні лікування.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня. Лікування пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV класу) слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. Лікування β-блокаторами пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю припиняти не потрібно, необхідно додати іАПФ до β-блокатора.

Пацієнти з цукровим діабетом. Лікування пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію в крові) слід 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 іАПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Расові особливості. Периндоприл, як і інші іАПФ, 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. іАПФ можуть спричинити артеріальну гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика з гіпотензивним потенціалом. Тому лікування іАПФ 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 іАПФ.

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

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які застосовували іАПФ, 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, амilorидом), 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, і особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину, інших іАПФ, 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). 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 іАПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові та функції нирок. Якщо одночасне застосування вищезазначених препаратів вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем рівня калію (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 згодом 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 генезу, 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. Необхідний більш частий контроль рівня калію в крові. Перше визначення рівня калію у плазмі крові слід провести на першому тижні лікування. При зниженому рівні калію в крові необхідно його відкоригувати.

Виявлення гіпокаліємії вимагає її корекції. Гіпокаліємія, що виникла через низьку концентрацію магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не проводиться корекція рівня магнію.

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}) = $(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / 0,814 \times \text{рівень креатиніну у плазмі крові}$, 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.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів, 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 лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової

глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

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

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 під час вагітності.

Годування груддю

Ноліпрел® аргінін 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 розвинути 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® аргінін 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® аргінін форте становить 1 таблетку на добу, бажано вранці перед їдою. Може бути рекомендований індивідуальний підбір дози окремих компонентів препарату. У разі клінічної доцільності можливий перехід від монотерапії одразу до лікування препаратом Ноліпрел® аргінін форте.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Лікування необхідно розпочинати, враховуючи показники артеріального тиску та функцію нирок.

Порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). У разі наявності порушень функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендується розпочинати лікування із застосуванням адекватних доз окремих компонентів препарату. Пацієнти з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв не потребують корекції дози. 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® аргінін 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 4 % пацієнтів, які лікуються препаратом Ноліпрел® аргінін 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 ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від

$\geq 1/10000$ 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. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру у коробці з картону.

По 30 таблеток у контейнері; по 1 або 3 контейнери у 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 ЛАБОРАТУАР 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 звертайтеся до ТОВ «Серв'є Україна» за тел. (044) 490 3441.