

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -10- 21

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NOLIPREL FORTE, 5 mg + 1,25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu, co odpowiada 5 mg peryndoprylu z arginina oraz 1,25 mg indapamidu.

Substancje pomocnicze: 71,33 mg laktozy jednowodnej.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.  
Białe, podłużne tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, stosowanie produktu NOLIPREL FORTE jest wskazane u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu samego peryndoprylu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Doustnie.

Zazwyczaj zalecaną dawką jest 1 tabletki powlekana produktu NOLIPREL FORTE stosowana raz na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem.

Jeżeli jest to możliwe, można zalecić indywidualne dostosowanie dawki z użyciem poszczególnych składników preparatu. Produkt NOLIPREL FORTE należy stosować, gdy ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu PRENIX N (jeżeli dotyczy).

Jeżeli jest to klinicznie właściwe, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem NOLIPREL FORTE.

*Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)*

Leczenie należy rozpocząć w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi oraz czynności nerek.

*Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4)*

W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie preparatu jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – 60 ml/min) zaleca się rozpoczynanie leczenia od odpowiedniej dawki jednej z substancji czynnych preparatu złożonego.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Zazwyczaj stosowana kontrola leczenia dotyczy częstego badania stężenia kreatyniny i potasu.

*Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)*

W przypadku ciężkiej niewydolności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentow z umiarkowana niewydolnoscia watroby, modyfikacja dawki nie jest wymagana.

#### *Dzieci i mlodzi*

NOLIPREL FORTE nie powinien byc stosowany u dzieci oraz mlodzi z powodu nieustalonej skuteczności i bezpieczenstwa stosowania peryndoprylu zarowno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.

### **4.3 Przeciwwskazania**

#### *Zwiazane z peryndoprylem:*

- nadwrazliwosc na peryndopryl lub inne inhibitory ACE;
- obrzek naczynioruchowy (obrzek Quinckego) zwiazany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE;
- wrodzony lub idiopatyczny obrzek naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciazy (patrz punkty 4.4 i 4.6).

#### *Zwiazane z indapamidem:*

- nadwrazliwosc na indapamid lub inne sulfonamidy;
- ciezka niewydolnosc nerek (klirens kreatyniny ponizej 30 ml/min);
- encefalopatia watrobowa;
- ciezka niewydolnosc watroby;
- hipokaliemia;
- ogolna zasada jest niekojarzenie tego preparatu z lekami nie-przeciwarytmicznymi powodujacymi *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5);
- laktacja (patrz punkt 4.6).

#### *Zwiazane z produktem NOLIPREL FORTE:*

- nadwrazliwosc na ktoraokolwiek substancje pomocnicza.

Z powodu braku wlasciwych danych dotyczacych leczenia, produktu NOLIPREL FORTE nie nalezy stosowac:

- u pacjentow poddawanych dializie;
- u pacjentow z nieleczona niewyrównana niewydolnoscia serca.

### **4.4 Specjalne ostrzezenia i srodki ostrozności dotyczace stosowania**

#### Ostrzezenia specjalne

#### Wspolne dla peryndoprylu i indapamidu

##### *Lit*

Zazwyczaj nie zaleca sie jednoczesnego stosowania litu i polaczenia peryndoprylu z indapamidem (patrz punkt 4.5).

#### Zwiazane z peryndoprylem

##### *Neutropenia lub agranulocytoza*

U pacjentow otrzymujacych inhibitory ACE donoszono o wystapieniu neutropenii lub agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. U pacjentow z prawidlowa czynnoscia nerek oraz bez innych czynnikow powodujacych powiklania, neutropenia wystepuje rzadko. Peryndopryl nalezy stosowac ze szczegolna ostroznością u pacjentow z kolagenozą naczyń, u ktorych stosuje sie leczenie lekiem immunosupresyjnym, leczenie allopurynelem lub prokainamidem, lub u ktorych wystepuja polaczone czynniki powodujace powiklania, zwlaszcza jesli wystepowalo wczesniej zaburzenie czynności nerek. U niektorych z tych pacjentow rozwinely sie powazne infekcje, ktore w kilku przypadkach nie odpowiadaly na intensywna terapie

antybiotykami. Ješli peryndopryl jest stosowany u takich pacjentów, doradza się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek, a pacjentów należy poinformować o zgłaszaniu jakichkolwiek objawów infekcji (np. ból gardła, gorączka).

#### *Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy*

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem. Może to wystąpić w jakimkolwiek okresie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie peryndoprylem oraz wdrożyć odpowiednie monitorowanie, aby zapewnić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem pacjenta do domu. W przypadkach, gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, skutki zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może być śmiertelny. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast podać podskórną adrenalinę 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zastosować metody zapewniające drożność dróg oddechowych.

U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszono o większej częstotliwości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów rasy innej niż czarna.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Rzadko donoszono o obrzęku naczynioruchowym jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U tych pacjentów występował ból brzucha (z nudnościami lub bez nudności albo z wymiotami); w niektórych przypadkach nie było wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy a poziomy esterazy C1 były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany za pomocą następujących procedur: tomografii komputerowej brzucha, ultrasonografii lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit należy wziąć pod uwagę podczas diagnozowania różnicowego pacjentów, zgłaszających ból brzucha.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego*

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem.

#### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL*

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

#### *Pacjenci hemodializowani*

U pacjentów dializowanych z użyciem membran high-flux (np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie innych typów membran do dializy lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

#### *Leki moczopędne oszczędzające potas; sole potasu*

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas lub soli potasu, zazwyczaj nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### *Ciąża i laktacja*

Stosowania inhibitorow ACE nie nalezy rozpoczynać podczas ciąży. Jeśli terapia inhibitorem ACE nie jest uznana za istotną, u pacjentek planujacych ciążę nalezy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, leczenie inhibitorami ACE nalezy natychmiast przerwać, i, jeśli właściwe, rozpocząć alternatywną terapię (patrz punkty 4.3 i 4.6). Stosowanie peryndoprylu podczas karmienia piersią nie jest zalecane.

### *Związane z indapamidem*

W przypadkach zaburzenia czynności wątroby tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować wystąpienie encefalopatii wątrobowej. W razie wystąpienia objawow encefalopatii nalezy natychmiast przerwać leczenie lekami moczopędnymi.

### *Nadwrażliwość na światło*

Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych lekow moczopędnych (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uznane za konieczne, zaleca się ochronę powierzchni narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA.

### *Zalecane środki ostrożności*

#### *Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu*

##### *Niewydolność nerek*

W przypadkach ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U niektórych pacjentow z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek, nalezy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo mniejszą dawką lub tylko jednym za składników.

U tych pacjentow, w ramach podstawowej kontroli medycznej, nalezy okresowo oceniać stężenie potasu i kreatyniny, po 2 tygodniach leczenia a następnie co 2 miesiące, podczas całego leczenia. Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentow z ciężką niewydolnością serca lub z chorobą zasadniczą nerek, włączając zwężenie tętnicy nerkowej.

W przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej, lub jednej czynnej nerki, zazwyczaj nie zaleca się stosowania preparatu.

##### *Niedociśnienie tętnicze i niedobory wody oraz elektrolitow*

Istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego w obecności występującego wcześniej niedoboru sodu (zwłaszcza u pacjentow ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego nalezy regularnie przeprowadzać badanie objawow klinicznych niedoborow wody i elektrolitow, które mogą się pojawić w przypadku współistniejących wymiotow lub biegunki.

U takich pacjentow nalezy regularnie oznaczać stężenie elektrolitow w osoczu.

Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać zastosowania dożylnego wlewu izotonicznego roztworu soli.

Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po ustabilizowaniu się dostatecznej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie mniejszą dawką lub tylko jednym ze składników.

##### *Stężenie potasu*

Połączenie peryndoprylu i indapamidu nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentow z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych lekow przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, nalezy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

### *Substancje pomocnicze*

Produkt NOLIPREL FORTE nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

### *Związane z peryndoprylem*

#### *Kaszel*

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorami ACE jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności i tolerancji peryndoprylu w monoterapii i w skojarzeniu u dzieci.

*Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, niedoborów wody i elektrolitów itp.)*

Wyrażna stymulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron jest obserwowana podczas znacznej utraty soli i wody (ściśła dieta ubogosodowa lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z początkowo niskim ciśnieniem tętniczym krwi, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem. Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy może mieć ona ostry początek, choć występuje rzadko i w różnych momentach leczenia.

W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, celem uniknięcia nagłego niedociśnienia.

#### *Pacjenci z rozpoznaną miażdżycą*

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małych dawek.

#### *Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe*

Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Nie mniej jednak, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym oczekujących na operację korekcyjną lub gdy taka operacja nie jest możliwa.

Jeżeli NOLIPREL FORTE został przepisany pacjentom z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpoczynać w szpitalu od małych dawek. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia.

#### *Inne grupy ryzyka*

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) oraz u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, (u których istnieje tendencja do zwiększenia stężenia potasu), leczenie powinno zaczynać się pod ścisłą kontrolą lekarską od mniejszej dawki początkowej. Nie należy przerywać leczenia β-adrenolitykiem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i nadciśnieniem tętniczym: inhibitor ACE należy dołączyć do leku β-adrenolitycznego.

### *Pacjenci z cukrzycą*

U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE.

### *Różnice etniczne*

Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę peryndopryl jest widocznie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reninowej osocza.

### *Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie*

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza, gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne. Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy, takimi jak peryndopryl, na dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

### *Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa*

Inhibitory ACE należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) śmierci. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka cholestatyczna, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

### *Hiperkaliemia*

U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikiem ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, współistniejące stany, zwłaszcza odwodnienie, ostra dekompensacja serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, lub też pacjenci, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia w surowicy stężenia potasu. Hiperkaliemia może powodować poważne, czasami kończące się zgonem arytmie. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

### *Związane z indapamidem*

#### *Równowaga wodno-elektrolitowa*

##### *Stężenie sodu*

Należy je badać przed rozpoczęciem leczenia a następnie w regularnych odstępach czasu. Wszystkie leki moczopędne mogą powodować poważne w skutkach zmniejszenie stężenia sodu.

Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz: punkt 4.8 i 4.9).

##### *Stężenie potasu*

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi lekami moczopędnymi oraz lekami moczopędnymi podobnymi do tiazydowych. Należy zapobiegać ryzyku

wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca.

W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka.

Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą być śmiertelne.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w surowicy. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór.

#### *Stężenie wapnia*

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu.

Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc.

W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

#### *Stężenie glukozy we krwi*

Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu.

#### *Kwas moczowy*

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny moczanowej.

#### *Czynność nerek a leki moczopędne*

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne tylko, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu (stężenie kreatyniny mniejsze lub zbliżone do 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u dorosłych).

W przypadku osób w podeszłym wieku stężenia kreatyniny należy skorygować uwzględniając wiek, masę ciała i płeć pacjenta, według wzoru Cockrofta:

$$Cl_{kr} = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu}$$

przy czym:

- wiek wyrażony w latach
- masa ciała w kg
- stężenie kreatyniny w osoczu w µmol/l

Wzór ten odnosi się do mężczyzn w podeszłym wieku; dla kobiet należy go dostosować mnożąc otrzymaną wartość przez 0,85.

Hipowolemia związana z utratą sodu i wody spowodowaną przez lek moczopędny na początku leczenia, powoduje zmniejszenia przesączania kłębuszkowego. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie ma żadnych konsekwencji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić istniejącą już niewydolność nerek.

#### *Sportowcy*

Sportowcy powinni zwrócić uwagę, że ten produkt zawiera substancję czynną, która może powodować fałszywie dodatni wynik testu antydopingowego.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

### Wspólne dla peryndoprylu i indapamidu

#### *Jednoczesne stosowanie nie zalecane*

Lit: podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia w surowicy oraz toksyczności litu.

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać stężenie litu i nasilać ryzyko toksyczności litu z inhibitorami ACE.

Nie jest zalecane stosowanie mieszaniny peryndoprylu i indapamidu wraz z litem, gdy jednak połączenie okazuje się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### *Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności*

- Baklofen: nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Konieczne jest kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi oraz czynności nerek i w razie konieczności dostosowanie dawki leku przeciwnadciśnieniowego.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu acetylosalicylowego): kiedy inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. kwas acetylosalicylowy w zakresie dawek działających przeciwzapalnie, inhibitory COX-2 i nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym do możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej osłabioną czynnością nerek. Skojarzone leczenie należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnej terapii, a następnie okresowo.

#### *Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności*

- Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne: nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi i wzrost ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).
- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: zmniejszenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi (retencja sodu i wody spowodowana kortykosteroidami).
- Inne środki przeciwnadciśnieniowe: stosowanie innych produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze krwi z peryndoprylem/indapamidem może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

### Związane z peryndoprylem

#### *Jednoczesne stosowanie nie zalecane*

- Leki moczopędne oszczędzające potas (spironolakton, triamteren, w monoterapii lub w skojarzeniu), sole potasu: inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają indukowaną przez leki moczopędne utratę potasu. Leki moczopędne oszczędzające potas, np. spironolakton, triamteren czy amilorid, oraz sole potasu mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy (potencjalnie śmiertelnego). Jeżeli jednoczesne stosowanie jest wskazane z powodu udokumentowanej hipokaliemii, należy je stosować z zachowaniem ostrożności oraz często oznaczać stężenie potasu w surowicy i wykonywać badanie EKG.

#### *Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności*

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące): zgłaszano w przypadku kaptoprylu i enalaprylu. Zastosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny może zwiększać działanie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą, leczonych insuliną lub sulfonamidami hipoglikemizującymi. Epizody hipoglikemii występują bardzo rzadko (poprawa tolerancji glukozy, a w rezultacie zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę).

*Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności*

- Allopuryinol, leki cytotatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid: jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.
- Leki znieczulające: inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających.
- Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe): uprzednie leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować odwodnienie oraz ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
- Sole złota: rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (nitritoid reactions; objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (sodium aurothiomaleate) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

Związane z indapamidem

*Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania szczególnej ostrożności*

- Leki powodujące *torsade de pointes*: w związku z ryzykiem hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku łączenia go z produktami leczniczymi, które wywołują *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwartmyczne klasy I A (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); leki przeciwartmyczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, bretylium, sotalol); niektóre leki neuroleptyczne (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.
- Leki zmniejszające stężenie potasu: amfoterycyna B (podawana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu drażniącym: zwiększone ryzyko małego stężenia potasu (działanie addycyjne). Należy monitorować stężenie potasu i w razie potrzeby korygować jego stężenie, szczególnie podczas jednoczesnego leczenia glikozydami nasercowymi. Należy stosować leki przeczyszczające pozbawione działania drażniącego.
- Glikozydy nasercowe: małe stężenie potasu zwiększa ryzyko objawów toksyczności glikozydów nasercowych.  
Należy monitorować stężenie potasu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

*Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności*

- Metformina: kwasica mleczanowa po metforminie, spowodowana czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a szczególnie diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, kiedy stężenie kreatyniny w osoczu przekracza 15 mg/l (135  $\mu\text{mol/l}$ ) u mężczyzn i 12 mg/l (110  $\mu\text{mol/l}$ ) u kobiet.
- Środki kontrastujące zawierające jod: w przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, kiedy zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.
- Sole wapnia: ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
- Cyklosporyna: ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet przy braku niedoborów wody i elektrolitów.

#### 4.6 Cięża i laktacja

*Ciąża*

### *Związane z peryndoprylem*

**Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).**

Epidemiologiczne dowody dotyczące ryzyka teratogenności po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pacjentki planujące ciążę powinny mieć zastosowaną alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorem ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne. Ekspozycja płodu na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest znana jako czynnik uszkadzający płód (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE, począwszy od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzanie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować, czy nie występuje u nich niedociśnienie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Związane z indapamidem*

Przedłużona ekspozycja na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i opóźnienie wzrostu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

### *Laktacja*

NOLIPREL FORTE jest przeciwwskazany podczas laktacji.

Nie zaleca się stosowania peryndoprylu w czasie karmienia piersią.

Indapamid przenika do mleka kobiecego. Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas okresu karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem a nawet zahamowaniem wydzielania mleka. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów, hipokaliemia i żółtaczka jąder podstawy mózgu.

Ponieważ podobnie jak w przypadku obu substancji czynnych, u niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę istotność leczenia dla matki.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

### *Związane z peryndoprylem, indapamidem i produktem NOLIPREL FORTE*

Żadna z dwóch substancji czynnych, osobno lub łącznie w produkcie NOLIPREL FORTE nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, lecz u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia lub po zastosowaniu dodatkowo innego leku przeciwnadciśnieniowego. W takiej sytuacji zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być zaburzona.

## **4.8 Działania niepożądane**

Stosowanie peryndoprylu hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron, powodując zmniejszenie utraty potasu wywołanej indapamidem. Hipokaliemia (stężenie potasu < 3,4 mmol/l) wystąpiła u 4% pacjentów leczonych produktem NOLIPREL FORTE.

Nastepujace dzialania niepozadane mozna bylo obserwowac podczas leczenia i pogrupowac wedlug nastepujacej czestosci wystepowania:  
bardzo czesto ( $\geq 1/10$ ); czesto ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt czesto ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); czestosc nieznana (nie mozna jej okreslic na podstawie dostepnych danych).

#### Zaburzenia krwi i ukkladu chlonnego

*Bardzo rzadko:* maloptytkowosc, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistosc aplastyczna, niedokrwistosc hemolityczna.

Niedokrwistosc (patrz punkt 4.4) byla obserwowana w przypadku stosowania inhibitorow ACE w specyficznych okolicznosciach (u pacjentow po przeszczepie nerki, u pacjentow poddawanych hemodializie).

#### Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt czesto:* zaburzenia nastroju lub snu.

#### Zaburzenia ukkladu nerwowego

*Czesto:* parestezje, bol glowy, oslabienie, zawroty glowy, zawroty glowy pochodzenia blednikowego.

*Bardzo rzadko:* splatanie.

#### Zaburzenia oka

*Czesto:* zaburzenia widzenia.

#### Zaburzenia ucha i blednika

*Czesto:* szum uszny.

#### Zaburzenia naczyniowe

*Czesto:* niedociśnienie, ortostatyczne lub nieortostatyczne (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia serca

*Bardzo rzadko:* arytmia, w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków, dławica piersiowa i zawał serca, prawdopodobnie wtórne to znacznego niedociśnienia u pacjentów z dużym ryzykiem (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia ukkladu oddechowego, klatki piersiowej i srodpiersia

*Czesto:* podczas leczenia inhibitorami ACE obserwowano suchy uporczywy kaszel, który ustępuje bez leczenia po odstawieniu preparatu. W przypadku wystapienia tego objawu nalezy wziac pod uwage etiologie jatrogena. Dusznosc.

*Niezbyt czesto:* skurcz oskrzeli.

*Bardzo rzadko:* eozynofilowe zapalenie pluc, zapalenie sluzowki nosa.

#### Zaburzenia zoladka i jelit

*Czesto:* zaparcia, suchosc w ustach, nudnosc, bole brzucha, jadlowstręt, wymioty, zaburzenie smaku, niestrawnosc, biegunka.

*Bardzo rzadko:* zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia watroby i drog zolciowych

*Bardzo rzadko:* zapalenie watroby, cytolytyczne lub cholestazyjne (patrz punkt 4.4).

*Czestosc nieznana:* w przypadku niewydolnosc watroby istnieje mozliwosc wystapienia encefalopatii watrobowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Zaburzenia skory i tkanki podskornej

*Czesto:* wysypka, swiad, wykwyty grudkowo-plamkowe.

*Niezbyt czesto:* obrzek naczynioruchowy twarzy, konczyn, warg, blon sluzowych, jzyka, glosci i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości, głównie skórne u pacjentów predysponowanych do reakcji alergicznych i astmatycznych. Plamica.

Możliwe nasilenie objawów rozpoznanego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego uogólnionego.

*Bardzo rzadko:* rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. Donoszono o przypadkach reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Często:* skurcze mięśni.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często:* niewydolność nerek.

*Bardzo rzadko:* ostra niewydolność nerek.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

*Niezbyt często:* impotencja.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Często:* astenia.

*Niezbyt często:* pocenie się.

#### Badania diagnostyczne

- Utrata potasu ze szczególnie znacznym zmniejszeniem stężenia potasu u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Zmniejszone stężenie sodu z hipowolemią, powodujące odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne.
- Zwiększone stężenia kwasu moczowego i glukozy we krwi podczas leczenia.
- Nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, przemijające po przerwaniu leczenia, częściej występujące w przypadkach zwężenia tętnicy nerkowej, nadciśnienia tętniczego leczonego lekami moczopędnymi, niewydolności nerek.
- Zwiększone stężenia potasu, zazwyczaj przemijające.

*Rzadko:* zwiększone stężenie wapnia w osoczu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Najbardziej prawdopodobnym objawem po przedawkowaniu jest niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, bolesnymi skurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania lub oligurią, która może prowadzić do anurii (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego preparatu poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodno-elektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych. W razie wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać dożylnie izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów. Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz: punkt 5.2).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: peryndopryl i leki moczopędne; kod ATC: C09BA04.

NOLIPREL FORTE jest preparatem złożonym z soli argininowej peryndoprylu - inhibitora konwertazy angiotensyny i indapamidu - chlorosulfamoidowego leku moczopędnego. Jego

wlasciwosci farmakologiczne wywodza sie z odrębnych wlasciwosci obu skladnikow, oraz wlasciwosci wynikajacych z addytywnego efektu synergicznego.

#### Mechanizm dzialania farmakologicznego

##### *Zwiazany z produktem NOLIPREL FORTE*

Produkt NOLIPREL FORTE wykorzystuje addytywny synergizm dzialania przeciwnadciśnieniowego obu skladnikow.

##### *Zwiazany z peryndoprylem*

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertujacego angiotensyne (inhibitor ACE). Enzym ten przekszalca angiotensyne I w angiotensyne II, substancje kurczaca naczynia; dodatkowo enzym konwertujacy pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozklad bradykininy, substancji rozszerzajacej naczynia, do nieczynnych heptapeptydow.

Skutkiem powyzsze jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiekszenie aktywnosci reninowej osocza, poniewaz aldosteron przestaje wywoływac ujemne spruzenie zwrotne;
- zmniejszenie calkowitego oporu obwodowego, zwlaszcza w lozysku naczyniowym miesni i w nerkach, bez towarzyszonego zatrzymania sodu i wody oraz odruchowej tachykardii (w dlugotrwalym leczeniu).

Dzialanie hipotensyjne peryndoprylu wystepuje takze u pacjentow z malym lub prawidlowym stuzeniem reniny.

Peryndopryl dziala za posrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity sa nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza prace miesnia sercowego poprzez:

- dzialanie rozszerzajace naczynia zylne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciazenie wstepne (preload);
- zmniejszenie calkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciazenie nastepcze (afterload).

Badania przeprowadzone u pacjentow z niewydolnoscia serca wykazaly:

- zmniejszenie cisnienia napelniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie calkowitego oporu obwodowego;
- zwiekszenie pojemnosci minutowej serca i poprawe wskaznika sercowego;
- zwiekszenie calkowitych regionalnych przeplywow przez miesnie.

Wyniki testu wysilkowego ulegly rowniez poprawie.

##### *Zwiazany z indapamidem*

Indapamid jest pochodna sulfonamidowa z pierścieniem indolowym, o wlasciwosciach farmakologicznych zblizonych do tiazydowych lekow moczopędnych. Indapamid hamuje wchlanianie zwrotne sodu w czesci korowej nerek. Powoduje to zwiekszenie wydalania sodu i chlorkow w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiekszajac w ten sposob wytwarzanie moczu i dzialajac przeciwnadciśnieniowo.

#### Charakterystyka dzialania obnizajacego cisnienie tetnicze krwi

##### *Zwiazana z produktem NOLIPREL FORTE*

U pacjentow z nadciśnieniem, niezaleznie od wieku, NOLIPREL FORTE wywołuje zalezne od dawki dzialanie obnizajace cisnienie tetnicze krwi zarowno skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji lezajacej lub stojacej. Dzialanie obnizajace cisnienie tetnicze utrzymuje sie 24 godziny. Obnizenie cisnienia tetniczego krwi uzyskiwane jest po okresie krótszym niz miesiac, bez zjawiska tachyfilaksji. Zakończenie leczenia nie powoduje efektu „z odbicia”.

Podczas badań klinicznych obserwowano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego typu synergicznego w porównaniu z każdym składnikiem podanym osobno.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii działanie preparatu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid na przerost lewej komory serca (ang. LVH) wobec monoterapii enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem, z przerostem lewej komory serca (określonym jako wskaźnik masy lewej komory (ang. LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  u mężczyzn i  $> 100 \text{ g/m}^2$  u kobiet) byli randomizowani do grupy otrzymującej 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z argininą) i 0,625 mg indapamidu lub 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawka była dostosowana według kontroli ciśnienia krwi, wynosiła do 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z argininą) i 2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Tylko 34% osób pozostało leczonych dawką 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z argininą) i 0,625 mg indapamidu (*versus* 20% osób leczonych 10 mg enalaprylu).

Pod koniec leczenia wartość LVMI zmniejszyła się znacznie bardziej w grupie otrzymującej peryndopryl i indapamid ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) niż w grupie otrzymującej enalapryl ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) w całej randomizowanej populacji pacjentów. Między grupami różnica w zmianie wartości LVMI wynosiła  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Lepsze działanie na wartość LVMI osiągnięto w przypadku większych dawek peryndoprylu i indapamidu niż dawek w produkcie PRENIX N zawierającym 2,5 mg + 0,625 mg oraz NOLIPREL FORTE – zawierającym 5 mg + 1,25 mg.

Odnosnie ciśnienia krwi, oszacowane średnie różnice między grupami w randomizowanej populacji wynosiły  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) odpowiednio dla ciśnienia krwi skurczowego oraz  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) dla ciśnienia krwi rozkurczowego, na korzyść grupy otrzymującej peryndopryl i indapamid.

#### *Związana z peryndoprylem*

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, w pozycji leżącej i stojącej.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po jednej dawce jest największe po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach znaczna część aktywności enzymu konwertującego, około 80%, jest nadal zablokowana.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągnana jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu „z odbicia” na nadciśnienie.

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca.

Jeśli istnieje potrzeba, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego efektu synergicznego.

Połączenie inhibitora konwertazy z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

#### *Związana z indapamidem*

Indapamid w monoterapii ma działanie hipotensyjne, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje po dawkach, przy których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczkowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Gdy przekracza się dawkę tiazydowego leku moczopędnego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie hipotensyjne osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nadal się zwiększają. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto, wykazano, że w leczeniu długo-, średnio- i krótkookresowym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym indapamid:

- nie ma wpływu na gospodarkę lipidową: triglicerydy, LDL-cholesterol i HDL-cholesterol;
- nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Związane z produktem NOLIPREL FORTE*

Skojarzone podawanie peryndoprylu i indapamidu nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do podawania osobno.

### *Związane z peryndoprylem*

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Peryndopryl jest prolekiem.

27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu peryndoprylatu.

Oprócz czynnego peryndoprylatu, peryndopryl daje 5 metabolitów, wszystkie są nieczynne.

Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3 – 4 godzin. Spożycie

pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność;

peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu. Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi ok. 0,2 l/kg.

Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia. Peryndoprylat jest wydalany w moczu a okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi ok. 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w

ciągu 4 dni. Wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca czy nerek. W przypadku niewydolności nerek konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od stopnia niewydolności (klirens kreatyniny).

Po podaniu wielokrotnym peryndoprylu w pojedynczej dawce, stan stacjonarny jest osiągany w przybliżeniu po 4 dniach.

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### *Związane z indapamidem*

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od podania doustnego.

Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podanie wielokrotne nie prowadzi do kumulacji. Eliminacja przebiega głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22% dawki), w postaci nieczynnych metabolitów.

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

NOLIPREL FORTE ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. Objawy ze strony nerek nie wydają się być bardziej nasilone u szczurów.

Jednakże połączenie powoduje żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek wydają się być bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem). Nie mniej jednak, te działania niepożądane wykazano przy wielkościach dawek odpowiadających znacznemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowanymi dawkami terapeutycznymi. Badania przedkliniczne przeprowadzone oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały potencjału genotoksycznego, rakotwórczego ani teratogennego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń:*

Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Maltodekstryna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

#### *Otoczka:*

Glicerol  
Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Magnezu stearynian  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

14, 20, 28, 30 lub 50 tabletek w polipropylenowym białym pojemniku wyposażonym w membranę polietylenową z otworem dozującym oraz niebieski, nieprzezroczysty korek z polietylenu o małej gęstości zawierający biały żel osuszający.

Wielkości opakowań: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 lub 50 tabletek;  
2 x 28, 2 x 30 lub 2 x 50 tabletek;  
3 x 30 tabletek;  
10 x 50 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
ul. Annopol 6B  
03-238 Warszawa

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 12982

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.06.2007 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

23.10.2009