

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от «<u>13</u>» <u>01</u> 20<u>22</u> г. № <u>31</u>
--

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

6909 - 2018

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нолипрел® А, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1,6975 мг периндоприла, что соответствует 2,5 мг периндоприла аргинина, и 0,625 мг индапамида.

Вспомогательное вещество с известным действием: 74,455 мг лактозы моногидрата.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые, продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с выдавленной линией на обеих сторонах.

Риска не предназначена для деления таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**4.1 Показания к применению**

Нолипрел А применяется для лечения эссенциальной гипертензии у взрослых.

4.2 Способ применения и дозыДозировка

Нолипрел А обычно принимают по одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, один раз в день, желательно утром до еды. Если после одного месяца лечения артериальное давление не поддается контролю, дозу можно увеличить вдвое.

Особые группы пациентов*Пожилые (см. раздел 4.4)*

Лечение Нолипрелом А следует начинать с обычной дозы, т. е. с одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, в сутки.

Нарушение функции почек (см. раздел 4.4)

Препарат противопоказан при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).

При нарушении функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) максимальная доза составляет одну таблетку Нолипрела А в сутки.

Пациентам с клиренсом креатинина 60 мл/мин и выше коррекции дозы не требуется.

При последующем наблюдении необходимо часто контролировать уровень креатинина и калия.

Нарушение функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2)

Препарат противопоказан при тяжелом нарушении функции печени.

Пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести коррекции дозы не требуется.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность комбинации периндоприла аргинина и индапамида у детей и подростков не установлена. Нет данных.



Нолипрел А не следует назначать детям и подросткам



Способ применения

Внутрь.

4.3 Противопоказания

Периндоприл

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим ингибиторам АПФ.
- Ангioneвротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Одновременное применение Нолипрела А с препаратами на основе алискирена у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременное применение с терапией сакубитрилом и валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения Нолипрел А необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

Индапамид

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим сульфонидам.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.

Нолипрел А

- Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.

Ввиду недостатка терапевтического опыта Нолипрел А не следует назначать:

- Пациентам, находящимся на диализе.
- Пациентам с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности

Особые указания

Общее для периндоприла и индапамида

Применение Нолипрела А, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, не сопровождается существенным снижением частоты нежелательных лекарственных реакций, за исключением гипокалиемии, по сравнению с приемом отдельных компонентов в наименьших разрешенных для применения дозах (см. раздел 4.8). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Литий

Совместное применение лития и комбинации периндоприла и индапамида обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Периндоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

6909 - 2018

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (вплоть до острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада абсолютно необходима, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.



Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли

Обычно не рекомендуется сочетать периндоприл с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и калийсодержащими заменителями пищевой соли (см. раздел 4.5).

Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ отмечались нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной почечной функцией при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Периндоприл следует использовать с крайней осторожностью у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, при приеме иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно если в анамнезе имеется нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов развивались тяжелые инфекции, которые в некоторых случаях не поддавались интенсивному лечению антибиотиками. Если такие пациенты принимают периндоприл, рекомендуется периодически проводить анализ лейкоцитарной формулы, а пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (боль в горле, лихорадка) (см. разделы 4.5 и 4.8).

Вазоренальная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АПФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями сывороточной концентрации креатинина, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Реакции повышенной чувствительности / ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в том числе периндоприла, в редких случаях отмечался ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.8). Он может развиваться в любое время в период лечения. В таких случаях следует сразу же прекратить прием периндоприла, госпитализировать пациента и начать соответствующий мониторинг, чтобы удостовериться, что все симптомы разрешились к моменту выписки пациента. Отек лица и губ обычно проходит без лечения, хотя для облегчения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Вовлечение языка, гортани или голосовой щели может привести к нарушению проходимости дыхательных путей, в этом случае следует сразу же начать соответствующее лечение, сделать подкожную инъекцию раствора адреналина в разведении 1:1000 (0,3 мл - 0,5 мл) и/или принять меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы АПФ, ангионевротический отек отмечался чаще, чем у представителей других рас.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, повышен риск его развития при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, отмечался ангионевротический отек кишечника. Пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них); в некоторых случаях ангионевротический отек лица отсутствовал в анамнезе и уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагноз ангионевротического отека ставился на основании КТ или УЗИ живота или во время хирургического вмешательства, а симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ.

Ангионевротический отек кишечника следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, с жалобами на боль в животе. Сочетание периндоприла с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АПФ.

Анафилактикоидные реакции во время десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии стойких, угрожающих жизни анафилактикоидных реакций при приеме ингибиторов АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует принимать с осторожностью склонным к аллергиям пациентам при проведении десенсибилизации и полностью избегать тем, кто проходит иммунотерапию ядом. Тем не менее, эти реакции можно предотвратить, временно отменив ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до процедуры у пациентов, которым необходимо провести десенсибилизацию и использовать ингибиторы АПФ.

Анафилактикоидные реакции во время афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекращать прием ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Пациенты на гемодиализе

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (AN 69®) отмечались анафилактические реакции. У этих пациентов следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Первичный гиперальдостеронизм

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не является абсолютно необходимым, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости подобрать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать, особенно в случае дисбаланса электролитов, печеночную энцефалопатию, которая может, прогрессируя, привести к печеночной коме. В этом случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность

При использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи фоточувствительности (см. раздел 4.8). Рекомендуется прекратить лечение, если во время лечения будет отмечаться реакция фоточувствительности. При необходимости возобновить лечение диуретиком рекомендуется защищать открытые участки тела от воздействия солнечных лучей и искусственного ультрафиолетового излучения типа А.

Меры предосторожности

Общее для периндоприла и индапамида

Нарушение функции почек

Препарат противопоказан при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). У некоторых пациентов с гипертензией без предшествующего явного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить лечение либо в меньшей дозе, либо одним из компонентов препарата.

Этим пациентам требуется частый контроль уровня калия и креатинина, через две недели после начала лечения, а затем раз в два месяца в течение периода терапевтической стабильности. Почечная недостаточность в основном отмечалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или уже имеющимся нарушением функции почек, в том числе при стенозе почечной артерии.

Обычно препарат не рекомендуется в случае двустороннего стеноза почечных артерий или наличия только одной функционирующей почки.

Гипотензия и водно-электролитные нарушения

Имеется риск внезапной гипотензии на фоне уже имеющегося снижения содержания натрия (в особенности у пациентов со стенозом почечной артерии). В связи с этим следует систематически проверять наличие клинических признаков обезвоживания и снижения содержания электролитов, которое может произойти на фоне диареи или рвоты. У таких пациентов следует регулярно контролировать уровень электролитов в плазме.

При значительной гипотензии может потребоваться внутривенная инфузия изотонического физиологического раствора.

Преходящая гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления удовлетворительного объема циркулирующей крови и артериального давления лечение можно возобновить в более низкой дозе или лишь одним компонентом.

Уровень калия

Комбинация периндоприла с индапамидом не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае использования любого антигипертензивного препарата на основе диуретика, следует регулярно контролировать уровень калия в плазме.

Вспомогательные вещества

Нолипрел А не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями: непереносимостью галактозы, общей лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

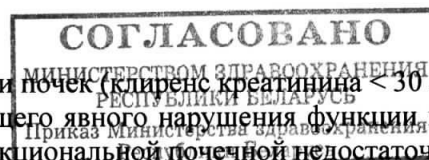
Уровень натрия

В каждой таблетке Нолипрел А содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), т. е. фактически не содержится.

Периндоприл

Кашель

При использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента отмечался сухой кашель. Он имел устойчивый характер и проходил при отмене лечения. Этот симптом может иметь ятрогенную этиологию. Если назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента необходимо, лечение можно продолжить.



Дети и подростки

Безопасность и эффективность периндоприла у детей и подростков в монотерапии или в комбинации не установлена.



Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, водно-электролитных нарушений и т. д.)

При значительной потере воды и электролитов (строгая бессолевая диета или длительное лечение диуретиками), особенно у больных с изначально низким артериальным давлением, при стенозе почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или циррозе печени, сопровождающемся отеками и асцитом, происходит выраженная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Следовательно, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при приеме ингибиторов АПФ может привести, особенно при первом назначении и в течение первых двух недель лечения, к внезапному снижению артериального давления и/или повышению содержания креатинина в плазме крови, что указывает на функциональную почечную недостаточность. В отдельных, хотя очень редких случаях подобное расстройство развивается остро, и начало процесса трудно предугадать.

В таких случаях лечение следует возобновить с более низкой дозы, постепенно ее увеличивая.

Пожилые люди

До начала терапии следует исследовать почечную функцию и уровень калия. Начальную дозу корректируют в зависимости от степени снижения артериального давления, особенно при наличии водно-электролитных нарушений, чтобы избежать развития внезапной гипотензии.

Атеросклероз

Риск гипотензии существует у всех пациентов, но особой осторожностью препарат следует применять у пациентов с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения. Их лечение следует начинать с низкой дозы.

Вазоренальная гипертензия

Лечение вазоренальной гипертензии состоит в реваскуляризации. Тем не менее, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут быть эффективны у пациентов с вазоренальной гипертензией, ожидающих реконструктивную операцию, или в случае, когда такая операция невозможна.

При назначении Нолипрела А пациентам с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать с низкой дозы лекарственного средства/препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Сердечная недостаточность / тяжелая сердечная недостаточность

При тяжелой сердечной недостаточности (степень IV) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы. Не следует прекращать лечение бета-блокаторами у пациентов с гипертензией и коронарной недостаточностью: ингибиторы АПФ добавляют к бета-блокаторам.

Больные диабетом

При инсулинзависимом сахарном диабете (тенденция к спонтанному повышению содержания калия) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы.

У больных диабетом, ранее принимавших пероральные противодиабетические препараты либо инсулин, следует тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. раздел 4.5).

Этнические различия

Как и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл менее эффективен для снижения артериального давления у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно вследствие того, что в негроидной популяции пациентов с высоким артериальным давлением чаще отмечается низкая активность ренина.

6909 - 2018

Хирургическое вмешательство / общая анестезия

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут приводить к гипотензии при проведении общей анестезии, особенно если используемый анестетик обладает гипотензивным потенциалом. Поэтому прием ингибиторов АПФ длительного действия, таких как периндоприл, рекомендуется, по возможности, прекратить за день до хирургической операции.

Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Следует проявлять осторожность при использовании ингибиторов АПФ у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Нарушение функции печени

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождается синдромом, который начинается холестатической желтухой и прогрессирует до фульминантного некроза печени и (иногда) летального исхода. Механизм развития этого синдрома неизвестен. При развитии желтухи или значительного увеличения активности печеночных ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить прием ингибиторов АПФ и провести соответствующее медицинское обследование (см. раздел 4.8).



Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл, отмечалось повышение уровня калия в сыворотке. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам риска гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, сопутствующие явления, в частности обезвоживание, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид и т. д.), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение уровня калия в сыворотке (гепарины, котримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, другие ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/сут, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, иммунодепрессивные препараты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм), и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Использование препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или содержащих калий заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушениями функцией почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, а иногда и фатальные аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. При необходимости одновременного применения препарата с вышеупомянутыми средствами их следует принимать с осторожностью при частом контроле уровня калия в сыворотке (см. раздел 4.5).

Индапамид

Водно-электролитный баланс

Уровень натрия

До начала лечения необходимо провести оценку содержания натрия, в дальнейшем такие исследования должны проводиться регулярно. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, именно поэтому необходим регулярный контроль. У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени контроль должен проводиться еще чаще (см. разделы 4.8 и 4.9). Все диуретики могут приводить к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия с гиповолемией могут привести к обезвоживанию и развитию ортостатической гипотензии. Сопутствующие потери ионов хлора могут вызвать вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота возникновения и выраженность этого эффекта незначительны.

Уровень калия

Основная опасность при приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков заключается в дефиците калия и, соответственно, гипокалиемии. Гипокалиемия может вызвать мышечные нарушения. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, особенно на фоне тяжелой гипокалиемии. Следует избегать

6909 - 2018

снижения уровня калия ($< 3,4$ ммоль/л) у пациентов из групп высокого риска, таких как пожилые и/или истощенные люди (вне зависимости от политерапии), пациенты с пиррозом, сопровождающимся отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В таких случаях гипокалиемия усиливает токсичность сердечных гликозидов и увеличивает риск развития аритмий.

Пациенты с врожденным или ятрогенным увеличением интервала QT также принадлежат к группе риска. Гипокалиемия, как и брадикардия, является фактором риска для развития тяжелых нарушений сердечного ритма, в частности полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которые могут привести к летальному исходу.

Во всех случаях необходимо чаще проводить определение уровня калия. Первый анализ уровня калия в плазме следует провести в течение первой недели после начала лечения.

В случае обнаружения низких показателей калия необходимо провести коррекцию этого состояния.

Уровень кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны уменьшать выведение кальция с мочой, что приводит к временному и незначительному увеличению концентрации кальция в плазме. Значительное увеличение уровня кальция может быть связано с недиагностированным гиперпаратиреозом. В таких случаях лечение следует прекратить до исследования функции паращитовидной железы.

Содержание глюкозы в крови

У пациентов с диабетом, особенно при низком уровне калия, необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Мочевая кислота

У пациентов с высоким содержанием мочевой кислоты повышается вероятность приступов подагры.

Почечная функция и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в полной мере эффективны только в тех случаях, когда почечная функция находится в норме или лишь слегка снижена (уровни креатинина у взрослого ниже примерно 25 мг/л, т. е. 220 мкмоль/л).

У пожилых людей показатели уровня креатинина в плазме следует рассчитывать с поправкой на возраст, вес и пол по формуле Кокрофта:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / 0,814 \times \text{уровень креатинина в плазме}$$

где: возраст выражается в годах,

масса тела – в килограммах,

уровень креатинина в плазме – в микромолях на литр.

Эта формула рассчитана на пожилого пациента мужского пола, и для адаптации к женщине результат следует умножить на 0,85.

Гиповолемия, развившаяся вследствие потери воды и натрия в начале лечения диуретиками, приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может вызвать повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Эта преходящая функциональная почечная недостаточность не имеет нежелательных последствий у пациентов с нормальной почечной функцией, но при уже имеющейся почечной недостаточности состояние пациента может ухудшиться.

Спортсмены

Спортсмены должны знать, что данный препарат содержит действующее вещество, которое может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Хороидный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать развитие идиосинкразических реакций, приводящих к хороидному выпоту с дефектом поля зрения, временной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения или боль в глазах и обычно появляются в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Без надлежащей терапии острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. В первую очередь необходимо как можно скорее прекратить прием лекарственного препарата. В случае если внутриглазное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. К факторам риска, которые могут привести к развитию

острой закрытоугольной глаукомы, можно отнести аллергию на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Общее для периндоприла и индапамида

Одновременное применение не рекомендуется

- **Литий:** при одновременном приеме лития и ингибиторов АПФ отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке и его токсичности. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом одновременно с литием не рекомендуется, но если это необходимо, то следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке (см. раздел 4.4).



Одновременное применение требует особой осторожности

- **Баклофен:** усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.
- **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (в том числе ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/сут):** при назначении ингибиторов АПФ в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) возможно снижение их гипотензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к ухудшению почечной функции вплоть до острой почечной недостаточности и повышению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. При одновременном назначении этих препаратов, особенно пожилым пациентам, следует соблюдать осторожность. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и проводить регулярный контроль функции почек как в начале комбинированной терапии, так и в процессе лечения.

Одновременное применение требует осторожности

- **Антидепрессанты группы имипрамина (трициклические), нейролептики:** усиление гипотензивного действия и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Периндоприл

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (вплоть до острой почечной недостаточности), в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. раздел 4.3 и 4.4). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4). Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролimus, эверолимус, темсиролimus) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих Нолипрел А. Некоторые препараты или фармакотерапевтические группы препаратов могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон,

триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарины, иммунодепрессанты, напр. циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата **Нолипрел А** с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Сообщество
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

Алискирен: у пациентов с диабетом или нарушением функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экстракорпоральные процедуры: экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (напр., полиакрилонитриновых мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактических реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Одновременное применение не рекомендуется

- **Алискирен:** у пациентов без диабета или нарушения функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.4).
- **Одновременное применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина:** в литературе упоминалось, что у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина повышает частоту гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (вплоть до острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (сочетание ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления (см. раздел 4.4).
- **Эстрамустин:** риск усиления нежелательных явлений, например ангионевротического отека (отек Квинке).
- **Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), калий (соли):** гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с этими лекарственными препаратами (см. раздел 4.4). Если сопутствующее применение этих препаратов все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информацию о применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. в разделе «Одновременное применение требует особой осторожности».

Одновременное применение требует особой осторожности

- **Антидиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты):** эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению гипогликемического действия с риском развития гипогликемии. Это явление чаще наблюдается в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.
- **Диуретики без калийсберегающих свойств:** после начала терапии ингибитором АПФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно на фоне водно-электролитных нарушений, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Для снижения риска гипотензии следует отменить диуретик и увеличить потребление жидкости и соли, после чего начинать лечение периндоприлом в низкой дозе с постепенным увеличением.

6909 - 2018

При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать водно-электролитные нарушения, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АПФ с последующим возобновлением приема диуретика без калийсберегающих свойств или начинать прием ингибитора АПФ в низкой дозе с постепенным увеличением.

При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно после снижения дозы диуретика без калийсберегающих свойств.

Во всех случаях в течение первых недель терапии ингибитором АПФ следует контролировать почечную функцию (уровень креатинина).

- **Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):** прием эплеренона или спиронолактона в дозах 12,5 - 50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АПФ для лечения сердечной недостаточности II-IV класса (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40% и с использованием ранее ингибиторов АПФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует исключить гиперкалиемию и почечную недостаточность.

В течение первого месяца терапии один раз в неделю, а затем один раз в месяц рекомендуется проводить мониторинг калиемии и креатинемии.

Одновременное применение требует осторожности

- **Антигипертензивные и сосудорасширяющие средства:** комбинированный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления.
- **Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаинамид:** одновременное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении (см. раздел 4.4).
- **Средства для общей анестезии:** ингибиторы АПФ могут увеличивать гипотензивный эффект некоторых средств для общей анестезии (см. раздел 4.4).
- **Симпатомиметики:** симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.
- **Препараты золота:** в редких случаях у пациентов, получающих инъекции золота (ауротиомалат натрия), при одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, отмечались нитритоидные реакции (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию).

Индапамид

Одновременное применение требует особой осторожности

- **Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»:** из-за риска наступления гипокалиемии следует соблюдать осторожность при приеме индапамида в сочетании с препаратами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая, среди прочих:
 - антиаритмические препараты класса Ia (напр., хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
 - антиаритмические препараты класса III (напр., амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол),
 - некоторые антипсихотические препараты
 - фенотиазины (напр., хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
 - бензамиды (напр., амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд),
 - производные бутирофенона (напр., дроперидол, галоперидол),
 - другие антипсихотические препараты (напр., пимозид),
 - другие препараты (напр., бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин).

Профилактика снижения уровня калия и коррекция в случае необходимости: мониторинг интервала QT.

- **Препараты, снижающие уровень калия:** амфотерицин (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системно), тетракозактид, стимулирующие слабительные; усиление риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Мониторинг и коррекция содержания калия при необходимости; особая внимательность требуется при применении сердечных гликозидов. Следует применять нестимулирующие слабительные средства.
- **Сердечные гликозиды:** при низком уровне калия возрастает токсический эффект сердечных гликозидов. Следует контролировать уровень калия и ЭКГ и при необходимости скорректировать терапию.
- **Аллопуринол:** одновременное применение с индапамидом повышает частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Одновременное применение требует осторожности

- **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** хотя эта комбинация целесообразна у некоторых пациентов, возможно развитие гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Необходимо проводить мониторинг уровня калия плазмы крови и ЭКГ и при необходимости пересмотреть терапию.
- **Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне терапии диуретиками, особенно петлевыми, при одновременном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует назначать метформин, если концентрация креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
- **Йодсодержащие контрастные вещества:** в случае обезвоживания при приеме диуретиков имеется повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при использовании йодсодержащих контрастных веществ в высоких дозах. Перед введением йодсодержащих контрастных веществ следует компенсировать потерю жидкости.
- **Кальций (соли):** возможно увеличение содержания кальция в результате снижения его экскреции с мочой.
- **Циклоспорин, такролимус:** риск повышения уровня креатинина без изменения циркулирующего уровня циклоспорина даже при отсутствии водно-электролитных нарушений.
- **Кортикостероиды, тетракозактид (для системного введения):** снижение антигипертензивного действия (вызванная кортикостероидами задержка воды и солей).

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Учитывая влияние отдельных компонентов данного комбинированного препарата на беременность и кормление грудью, не рекомендуется принимать Нолипрел А в первом триместре беременности. Нолипрел А противопоказан во втором и третьем триместре беременности.

Нолипрел А не рекомендуется принимать во время кормления грудью. Поэтому в зависимости от важности данной терапии для матери следует принять решение либо прекратить кормление грудью, либо прекратить прием Нолипрела А.

Беременность

Периндоприл

Использование ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются однозначными; тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не является абсолютно необходимым, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости подобрать альтернативную терапию.

6909 - 2018

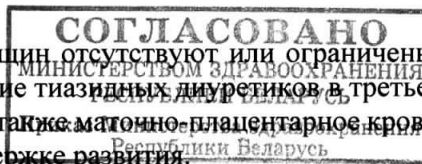
Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре вызывает фетотоксичность (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае приема ингибиторов АПФ, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почечной функции и черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Индапамид

Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Продолжительное использование тиазидных диуретиков в третьем триместре беременности может снизить объем плазмы у матери, а также маточно-плацентарное кровообращение, что может привести к фетоплацентарной ишемии и задержке развития.



В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности желательно избегать использования индапамида в период беременности.

Кормление грудью

Нолипрел А не рекомендуется принимать во время кормления грудью.

Периндоприл

Ввиду отсутствия информации об использовании периндоприла в период кормления грудью применение периндоприла не рекомендуется, и во время кормления грудью предпочтение отдается альтернативным препаратам с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Индапамид

Данных о проникновении индапамида и его метаболитов в грудное молоко у человека недостаточно. Возможно возникновение повышенной чувствительности к производным сульфонида и гипокалиемии. Нельзя исключить риск для новорожденных и грудных детей.

Индапамид обладает близким сходством с тиазидными диуретиками, применение которых в период кормления грудью приводило к снижению или даже прекращению выработки молока.

Индапамид не рекомендуется принимать в период кормления грудью.

Фертильность

Общее для периндоприла и индапамида

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Не предполагается воздействие на фертильность человека.

4.7 Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Ни одно из двух активных веществ, ни индивидуально, ни в комбинации в составе Нолипрела А, не влияют на скорость реакции, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другим гипотензивным препаратом, могут отмечаться индивидуальные реакции в ответ на снижение артериального давления.

В результате способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

4.8 Нежелательные явления

а. Краткие сведения по безопасности

Прием периндоприла подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и имеет тенденцию уменьшать потерю калия, вызванную индапамидом.

У 2% пациентов, принимающих Нолипрел А, наблюдается гипокалиемия (уровень калия < 3,4 ммоль/л).

620092018
СОБЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Наиболее частые нежелательные реакции:

- на периндоприл: головокружение, головная боль, парестезия, искажение вкусового восприятия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.
- на индапамид: реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

В ходе клинических испытаний и/или пострегистрационного применения наблюдались следующие нежелательные явления, распределенные по частоте возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно рассчитать по имеющимся данным).

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко	-
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко
	Панцитопения	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Реакции повышенной чувствительности (в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто*	Неизвестно
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
	Снижение содержания калия, сопровождающееся гипокалиемией, особенно серьезное у отдельных групп высокого риска (см. раздел 4.4)	-	Неизвестно
Нарушения со стороны психики	Перепады настроения	Нечасто	-
	Нарушения сна	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезия	Часто	Редко
	Искажение вкусового восприятия	Часто	-
	Сонливость	Нечасто*	-
	Обморок	Нечасто*	Неизвестно
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4).	-	Неизвестно
	Нарушения зрения	Часто	Неизвестно

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Нарушения со стороны органа зрения	Миопия (см. раздел 4.4)	-	Неизвестно
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Неизвестно
	Хороидальный выпот	-	Неизвестно
	Нечеткость зрения	-	Неизвестно
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Вертиго	Часто	Редко
	Звон в ушах	Часто	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*	-
	Тахикардия	Нечасто*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Аритмии (в том числе брадикардия, вентрикулярная тахикардия и мерцательная аритмия)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможен летальный исход) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и связанные с ней явления) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко
	Васкулит	Нечасто*	-
	Синдром Рейно	Неизвестно	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-
	Запор	Часто	Редко
	Диарея	Часто	-
	Диспепсия	Часто	-
	Тошнота	Часто	Редко
	Рвота	Часто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Неизвестно
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-
	Сыпь	Часто	-
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Пурпура	-	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-
	Реакции фоточувствительности	Нечасто*	Неизвестно
	Пемфигоид	Нечасто*	-
	Обострение псориаза	Редко*	-
	Мультиформная эритема	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
	Мышечные спазмы	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Возможное ухудшение течения существующей острой системной красной волчанки	-	Неизвестно
	Артралгия	Нечасто*	-
	Миалгия	Нечасто*	Неизвестно
	Мышечная слабость	-	Неизвестно
	Рабдомиолиз	-	Неизвестно

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные явления	Частота	Индапамид
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Часто	-
	Боль в груди	Нечасто*	-
	Общая слабость	Нечасто*	-
	Периферический отек	Нечасто*	-
	Гипертермия	Нечасто*	-
	Утомляемость	-	Редко
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто*	-
	Повышение уровня креатинина в крови	Нечасто*	-
	Повышение уровня билирубина в крови	Редко	-
	Повышение активности ферментов печени	Редко	Неизвестно
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Неизвестно
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неизвестно
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падение	Нечасто*	-

* Для нежелательных явлений, зарегистрированных в спонтанных сообщениях, частота рассчитана по данным клинических испытаний.

При применении других ингибиторов АПФ отмечались случаи синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). СНС АДГ считается очень редким, но возможным осложнением терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Сообщение о подозрениях на нежелательные реакции

Важно сообщать о подозрениях на нежелательные реакции после регистрации лекарственного средства. Это позволяет постоянно отслеживать соотношение пользы и риска лекарственного средства.

4.9 Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятной нежелательной реакцией в случаях передозировки является гипотензия, иногда сопровождающаяся тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией вплоть до анурии (вследствие гиповолемии). Могут отмечаться нарушения водно-электролитного баланса (низкий уровень натрия, низкий уровень калия).

Лечение

Меры первой помощи направлены на быстрое выведение принятого препарата(-ов) путем промывания желудка и/или приема активированного угля, а затем восстановление водно-электролитного баланса в условиях специализированного стационара.

В случае сильной гипотензии пациента следует уложить на спину с головой ниже уровня тела. При необходимости можно провести внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора или увеличить ОЦК другим методом.

Периндоприлат, активная форма периндоприла, удаляется диализом (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: периндоприл и диуретики, код АТХ: С09ВА04

Нолипрел А — это комбинация аргининовой соли периндоприла, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, и индапамида, хлорсульфамоилового диуретика. Фармакологическое действие препарата обусловлено фармакологическими свойствами каждого из этих компонентов и аддитивным синергическим эффектом обоих компонентов при их сочетании.

Механизм действия

Нолипрел А

Действие Нолипрела А основано на аддитивном эффекте взаимного усиления антигипертензивного действия двух его компонентов.



Периндоприл

Периндоприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ингибитор АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, обладающий сосудосуживающим действием; кроме того, этот фермент стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников и разложение брадикинина, сосудорасширяющего вещества, на неактивные гептапептиды.

В результате происходит:

- снижение секреции альдостерона,
- увеличение активности ренина в плазме по принципу отрицательной обратной связи,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное в основном действием на сосуды мышц и почек и не сопровождающееся задержкой соли и воды или рефлекторной тахикардией при длительном лечении.

Антигипертензивное действие периндоприла также отмечалось у пациентов с низкой или нормальной концентрацией ренина.

Действие периндоприла обусловлено активностью его метаболита периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл облегчает работу сердца:

- за счет сосудорасширяющего действия на вены, обусловленного, вероятно, изменениями в метаболизме простагландинов: уменьшение преднагрузки,
- за счет уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления: уменьшение постнагрузки.

Исследования, проведенные с участием пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, показали:

- снижение давления наполнения в правом и левом желудочке,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления,
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса,
- увеличение регионарного кровотока в мышцах.

Кроме того, улучшались показатели нагрузочных проб.

Индапамид

Индапамид является производным сульфонида с индольным кольцом, по фармакологическим свойствам он близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Увеличивает выделение с мочой натрия и хлоридов и, в меньшей степени, калия и магния, увеличивая тем самым диурез и оказывая антигипертензивное действие.

Фармакодинамическое действие

Нолипрел А

Независимо от возраста пациентов с гипертензией, Нолипрел А приводит к дозозависимому снижению диастолического и систолического артериального давления как в положении лежа, так и стоя. Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Снижение артериального давления

6909 - 2013

достигается менее чем за месяц и не сопровождается тахифилаксией, прекращение лечения не вызывает рикошета гипертензии. В ходе клинических испытаний комбинированное назначение периндоприла и индапамида приводило к синергическому гипотензивному эффекту по сравнению с действием каждого из этих компонентов при раздельном приеме. Влияние Нолипрела А, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии не изучалось.

В ходе PICXEL – многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования с активным контролем – с помощью эхокардиографии оценивали влияние комбинации периндоприла/индапамида на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) в сравнении с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PICXEL пациенты с гипертензией и ГЛЖ (с индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) > 120 г/м² у мужчин и > 100 г/м² у женщин) были рандомизированы в группу, получавшую 2 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) и 0,625 мг индапамида, или в группу, получавшую 10 мг эналаприла, один раз в день на протяжении одного года лечения. Дозу корректировали в соответствии с данными контроля артериального давления до 8 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 2,5 мг индапамида или 40 мг эналаприла один раз в день. Только 34% участников исследования остались на исходной дозе 2 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/0,625 мг индапамида (с сравнения с 20%, оставшимися на дозе эналаприла 10 мг).

В конце лечения во всей популяции рандомизированных пациентов ИМЛЖ снизился значительно больше в группе периндоприла/индапамида ($-10,1$ г/м²), чем в группе эналаприла ($-1,1$ г/м²). Разница между группами по изменению ИМЛЖ составляла $-8,3$ (95% ДИ $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Наибольшее влияние на ИМЛЖ оказали более высокие дозы периндоприла/индапамида, превышающие дозы, разрешенные для препаратов Нолипрел А и Нолипрел А форте.

В отношении артериального давления по оценке среднее значение различий между группами в рандомизированной популяции составляло $-5,8$ мм рт. ст. (95% ДИ $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) для систолического артериального давления и $-2,3$ мм рт. ст. (95% ДИ $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) для диастолического артериального давления соответственно, в пользу группы периндоприла/индапамида.

Периндоприл

Периндоприл эффективен при гипертензии любой степени: легкой, средней и тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления отмечается в положениях лежа и стоя.

Антигипертензивное действие достигает максимума через 4 – 6 часов после однократного приема и сохраняется в течение 24 часов.

Отмечается высокая степень остаточной блокады ангиотензинпревращающего фермента через 24 часа, которая составляет примерно 80%.

У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления достигается через месяц и не сопровождается тахифилаксией.

Прекращение лечения не вызывает рикошета гипертензии.

Периндоприл характеризуется сосудорасширяющим действием и восстанавливает эластичность основных артерий, гистоморфометрическую структуру резистивных артерий и приводит к снижению гипертрофии левого желудочка.

При необходимости присоединение тиазидных диуретиков приводит к аддитивному синергическому эффекту.

Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с тиазидным диуретиком снижает риск гипокалиемии, возникающий при приеме только одного диуретика.

Индапамид

Индапамид в монотерапии оказывает гипотензивное действие, которое сохраняется в течение 24 ч. Этот эффект проявляется при дозах, при которых диуретическое действие индапамида минимально.

Его антигипертензивное действие пропорционально способности улучшать эластичность артерий, снижать ОПСС и сопротивление артериол.

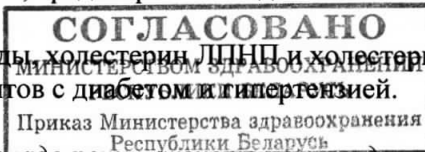
Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

6909 - 2018

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, тогда как побочные эффекты продолжают увеличиваться. Если лечение неэффективно, дозу не следует повышать.

Кроме того, было показано, что при краткосрочном, среднесрочном и длительном лечении пациентов, страдающих гипертензией, индапамид:

- не влияет на метаболизм липидов: триглицериды, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП,
- не влияет на углеводный обмен, даже у пациентов с диабетом и гипертензией.



Данные клинических исследований по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Международное исследование по сравнению эффективности телмисартана в монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Исследование преимуществ алискирена в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа) было посвящено изучению преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), также чаще были зарегистрированы в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети и подростки

Нет данных по применению Нолипрела А у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Нолипрел А

Совместное применение периндоприла и индапамида не влияет на их фармакокинетические свойства по сравнению с их использованием по отдельности.

Периндоприл

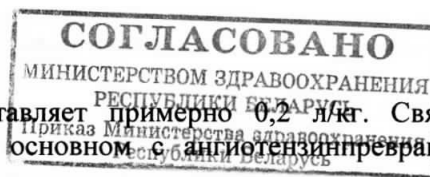
Всасывание и биодоступность

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час.

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биодоступность, поэтому периндоприла аргинин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном с ангиотензинпревращающим ферментом, но зависит от концентрации.



Метаболизм

Периндоприл является пролекарством. 27% принятой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного метаболита периндоприлата, из периндоприла образуется еще пять метаболитов, все они неактивны. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается в течение 3-4 часов.

Выведение

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что приводит к достижению равновесного состояния в течение 4 дней.

Линейность/нелинейность

Было показано, что связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

Особые группы пациентов

Пожилые люди

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Нарушение функции почек

Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

В случае диализа

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

При циррозе

Изменяется фармакокинетика периндоприла, печеночный клиренс исходного вещества снижается в два раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

Максимальная концентрация в плазме у человека достигается примерно через 1 час после приема препарата внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79%.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме. Выводится в основном с мочой (70% от дозы) и калом (22%) в форме неактивных метаболитов.

Особые группы пациентов

6909 - 2018

Нарушение функции почек

При почечной недостаточности фармакокинетика не меняется.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Токсичность Нолипрела А чуть выше, чем токсичность его компонентов. У крыс усиления почечных проявлений не наблюдалось. Однако комбинация привела к желудочно-кишечной токсичности у собак и увеличению токсического воздействия на матерей и их крыс (по сравнению с периндоприлом). Тем не менее, эти нежелательные эффекты выявляются на уровне доз, которые указывают на очень значительный резерв безопасности по сравнению с применяемыми терапевтическими дозами. Доклинические исследования, проводившиеся отдельно с периндоприлом и индапамидом, не выявили генотоксического или канцерогенного потенциала. В исследованиях репродуктивной токсичности эмбриотоксичность и тератогенность не выявлена, фертильность не нарушалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**6.1 Перечень вспомогательных веществ***Ядро*

Лактозы моногидрат
Магния стеарат (E470B)
Мальтодекстрин
Кремния диоксид коллоидный безводный (E551)
Натрия крахмалгликолят (тип А)

Пленочная оболочка

Глицерин (E422)
Гипромеллоза (E464)
Макрогол 6000
Магния стеарат (E470B)
Титана диоксид (E171)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

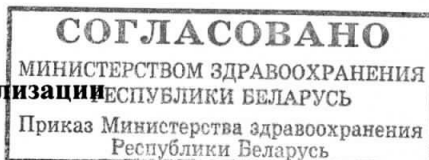
Во избежание попадания влаги плотно закрывать контейнер.

6.5 Тип и вместимость упаковки

14, 20, 28, 30 или 50 таблеток в белом флаконе из полипропилена с дозатором из полиэтилена низкой плотности и крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей белый гелевый влагопоглотитель.

Расфасовки: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 или 1 x 50 таблеток
2 x 28, 2 x 30 или 2 x 50 таблеток
3 x 30 таблеток
10 x 50 таблеток

Не все расфасовки могут быть представлены в продаже.

**6.6 Особые указания по утилизации**

Особых требований нет.

Отпуск из аптек

По рецепту врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье), Франция

Производитель:

Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индустри)
905, route de Saran
45520 Gidy – France (Франция)

По любым вопросам о данном лекарственном средстве, пожалуйста, обращайтесь в местное представительство Держателя регистрационного удостоверения.

БЕЛАРУСЬ

Ул.Мясникова, 70, офис 303
220030 Минск, Республика Беларусь
Тел.: +375 173 06 54 55