

**Инструкция**  
**по медицинскому применению лекарственного препарата**  
**Нолипрел® А Би-форте**

**Регистрационный номер:** ЛСР-008847/10

**Торговое (патентованное) название препарата:** Нолипрел® А Би-форте

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

Индапамид + Периндоприл

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

1 таблетка содержит

*Активные вещества:* периндоприла аргинин 10 мг, что соответствует 6,79 мг периндоприла и индапамид 2,5 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 142,66 мг, магния стеарат 0,90 мг, мальтодекстрин 18,00 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,54 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 5,40 мг.

*Состав пленочной оболочки:* макрогол 6000 0,27828 мг, магния стеарат 0,26220 мг, титана диоксид (Е171) 0,83902 мг, глицерол 0,26220 мг, гипромеллоза 4,3583 мг.

**ОПИСАНИЕ**

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + диуретик).

**Код АТХ:** С09ВА04

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

**Лекарственный препарат** Нолипрел® А Би-форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства лекарственного препарата Нолипрел® А Би-форте сочетают в себе свойства каждого из его активных компонентов.

### ***Механизм действия***

#### ***Нолипрел® А Би-форте***

Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

#### ***Периндоприл***

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия или жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

#### ***Индапамид***

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая артериальное давление (АД).

## **Антигипертензивное действие**

### ***Нолипрел® А Би-форте***

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД как в положении «стоя», так и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 часов. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2,5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

### ***Периндоприл***

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

### **Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

### ***Индапамид***

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом).

### **Фармакокинетика**

#### ***Нолипрел® А Би-форте***

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с отдельным приемом этих средств.

#### ***Периндоприл***

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 1 час. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью.  $C_{max}$  периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, зависит от концентрации периндоприла и составляет около 20 %.

Периндоприлат выводится из организма почками. «Эффективный»  $T_{1/2}$  несвязанной фракции составляет около 17 часов, равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

### ***Индапамид***

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Стах индапамида в плазме крови наблюдается через 1 час после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови – 79 %.

$T_{1/2}$  составляет 14-24 часа (в среднем, 18 часов). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг).

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

### ***Периндоприл***

- Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. «Особые указания»).
- Наследственный / идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»).

- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### ***Индапамид***

- Повышенная чувствительность к индапамиду и другим сульфонидамидам.
- Почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин)
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Печеночная энцефалопатия
- Гипокалиемия.
- Одновременное применение с не антиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### ***Нолипрел® А Би-форте***

- Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата (см. раздел «Состав»).
- Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), совместное применение с препаратами лития, золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, лекарственными препаратами способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», кроме не антиаритмических лекарственных средств (см. раздел

«Противопоказания»); угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, нарушения функции печени и почек, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно сопровождающееся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; негроидная раса; спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) или десенсибилизация, аферез ЛПНП, состояние после трансплантации почки; планируемая анестезия; стеноз аортального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; атеросклероз, двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки, сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

#### *Беременность*

#### **Периндоприл**

Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. В настоящий момент нет убедительных эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, однако некоторое увеличение риска нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить лекарственный препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместров беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

#### **Индапамид**

Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического воздействия на репродуктивную функцию.

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

#### ***Период грудного вскармливания***

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан в период грудного вскармливания.

#### **Периндоприл**

В настоящий момент не установлено, выделяется ли периндоприл в грудное молоко. Ввиду отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендован, предпочтительнее применять другие препараты с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

#### **Индапамид**

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его

метаболитов с грудным молоком.

У новорожденного может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонида и гипокалиемия.

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

Индапамид близок по структуре к тиазидным диуретикам, прием которых вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

Индапамид противопоказан в период грудного вскармливания.

## **Фертильность**

### ***Общее для периндоприла и индапамида:***

Изучения репродуктивной токсичности показало отсутствие влияния на фертильность у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

*Пациенты пожилого возраста (см. раздел «Особые указания»)*

У пациентов пожилого возраста клиренс креатинина рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек назначают Нолипрел® А Би-форте по 1 таблетке 1 раз в сутки, при этом следует контролировать степень снижения АД.

*Почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания»)*

Препарат противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин).

Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин, на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

*Печеночная недостаточность (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»)*

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

### *Дети и подростки*

Нолипрел® А Би-форте не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

### **а. Общие данные о профиле безопасности**

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приёма индапамида. У 6 % пациентов на фоне применения лекарственного препарата Нолипрел® А Би-форте было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия менее 3,4 ммоль/л).

Наиболее частыми побочными эффектами являлись:

- для периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия (извращение вкуса), нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.
- для индапамида: реакции гиперчувствительности, в основном кожные, у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям, и макуло-папулезная сыпь.

### **б. Табличный список побочных эффектов**

Частота побочных реакций, наблюдавшихся во время клинических исследований и/или при постмаркетинговом наблюдении, приведена в виде следующей градации: 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 ( $< 1/10000$ ); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

MedDRA класс органов	Побочное действие	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>	Ринит	Очень редко	-
<b>Нарушения со стороны крови и</b>	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз (см.	Очень редко	Очень редко

<b>лимфатической системы</b>	раздел «Особые указания»)		
	Апластическая анемия	-	Очень редко
	Панцитопения	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	Гиперчувствительность (в основном кожные реакции, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	Гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто*	-

	Гипонатриемия (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто*	Неуточненной частоты
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
	Снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»)	-	Неуточненной частоты
<b>Нарушения психики</b>	Лабильность настроения	Нечасто	-
	Нарушение сна	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезия	Часто	Редко
	Дисгевзия (извращение вкуса)	Часто	-
	Сонливость	Нечасто*	-
	Обморок	Нечасто*	Неуточненной частоты
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-

	Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)	-	Неуточненной частоты
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	Нарушения зрения	Часто	Неуточненной частоты
	Миопия (см. раздел «Особые указания»)	-	Неуточненной частоты
	Нечеткость зрения	-	Неуточненной частоты
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>	Вертиго	Часто	Редко
	Звон в ушах	Часто	-
<b>Нарушения со стороны сердца</b>	Ощущение сердцебиения	Нечасто *	-
	Тахикардия	Нечасто *	-
	Стенокардия (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-
	Нарушения ритма сердца (в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда,	Очень редко	-

	возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)		
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)	-	Неуточненной частоты
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы (см. раздел «Особые указания»)	Часто	Очень редко
	Васкулит	Нечасто*	-
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	Кашель (см. раздел «Особые указания»)	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-
<b>Нарушения со</b>	Боль в животе	Часто	-

<b>стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Запор	Часто	Редко
	Диарея	Часто	-
	Диспепсия	Часто	-
	Тошнота	Часто	Редко
	Рвота	Часто	Нечасто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	Гепатит (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Неуточненной частоты
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Кожный зуд	Часто	-
	Обострение псориаза	Редко*	-
	Кожная сыпь	Часто	-
	Макуло-папулезная сыпь	-	Часто
	Крапивница (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	Очень редко
	Ангioneвротический отёк (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	Очень редко
	Пурпура	-	Нечасто
	Повышенное потоотделение	Нечасто	-
	Реакция фоточувствительности и	Нечасто*	Неуточненной частоты
	Пемфигоид	Нечасто*	-
	Многоформная эритема	Очень редко	-

	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>	Спазмы мышц	Часто	-
	Возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки	-	Неуточненной частоты
	Артралгия	Нечасто*	-
	Миалгия	Нечасто*	-
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>	Почечная недостаточность	Нечасто	-
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко
<b>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</b>	Эректильная дисфункция	Нечасто	-
<b>Общие расстройства и симптомы</b>	Астения	Часто	-
	Боль в грудной клетке	Нечасто*	-
	Недомогание	Нечасто*	-
	Периферические отеки	Нечасто*	-
	Лихорадка	Нечасто*	-
	Повышенная утомляемость	-	Редко
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	Повышение концентрации мочевины в крови	Нечасто*	-
	Повышение концентрации	Нечасто*	-

	креатинина в крови		
	Гипербилирубинемия	Редко	-
	Повышение активности печеночных ферментов	Редко	Неуточненной частоты
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Неуточненной частоты
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неуточненной частоты
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	-	Неуточненной частоты
<b>Травмы, отравления, осложнения после вмешательств</b>	Падения	Нечасто*	-

\*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

### *Симптомы*

Наиболее вероятный симптом передозировки – выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

### *Лечение*

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приёму активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

При значительном снижении АД следует перевести больного в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, при необходимости проводить коррекцию гиповолемии (например, внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### **Общее для периндоприла и индапамида**

#### **Комбинации не рекомендуемые к применению**

**Препараты лития:** при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и связанных с этим токсических эффектах. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. В случае проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

#### **Сочетание препаратов, требующее особого внимания и осторожности**

**Баклофен:** Усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и, при необходимости, корректировать дозы гипотензивных препаратов.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ( $\geq 3$  г/сутки):** одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного эффекта.

Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

### **Сочетание препаратов, требующее внимания**

**Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики):** препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

### ***Периндоприл***

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особые указания»).

### **Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию**

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию триметоприма и сульфаметоксазола. Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии.

### ***Одновременное применение противопоказано***

#### **Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен**

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания»). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой

заболеваемости и смертности.

### **Комбинации, не рекомендуемые к применению**

**Алискирен:** у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел «Особые указания»).

**Одновременное назначение ингибиторов АПФ и АРА II:** По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел «Особые указания»).

**Эстрамустин:** одновременное применение может привести к повышению риска развития побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

**Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия:** гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны далее по тексту (см. в подразделе «Сочетание препаратов, требующего особого внимания»).

### **Сочетание препаратов, требующее особого внимания**

**Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин:** эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект

вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

**Калийнесберегающие диуретики:** у пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

*При артериальной гипертензии* у пациентов с гиповолемией или сниженной концентрацией солей на фоне терапии диуретиками, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

*При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности* ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

**Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):** применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При терапии хронической сердечной недостаточности II - IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

**Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)**

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

### **Рацекадотрил**

Ингибиторы АПФ (включая периндоприл) могут вызывать развитие ангионевротического отека. Риск развития ангионевротического отека может возрастать при одновременном применении рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи).

### **Сочетание препаратов, требующее внимания**

**Гипотензивные средства и вазодилататоры:** одновременное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.

**Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды для системного применения и прокаинамид:** одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении (см. раздел «Особые указания»).

**Средства для общей анестезии:** ингибиторы АПФ могут усиливать антигипертензивный эффект ряда средств для общей анестезии (см. раздел «Особые указания»).

**Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):** при совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) глиптином.

**Симпатомиметики:** могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

**Препараты золота:** при применении ингибиторов АПФ, в том числе, периндоприла, пациентами, получающим внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны нитритоидные реакции, проявляющиеся гиперемией кожи лица, тошнотой, рвотой, артериальной гипотензией.

### ***Индапамид***

### **Сочетание препаратов, требующее особого внимания**

**Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа**

**«пируэт»:** из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», например, антиаритмическими препаратами класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид) и класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циаемемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует контролировать содержание калия в плазме крови и при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

**Препараты, способные вызывать гипокалиемию:** амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания ионов калия в плазме крови, и, если требуется, его коррекция; при этом особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

**Сердечные гликозиды:** гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

#### **Сочетание препаратов, требующее внимания**

**Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** Такое сочетание обоснованно применяется у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо одновременное применение индапамида и указанных выше калийсберегающих диуретиков, следует проводить контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена.

**Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приёма диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении

метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

**Йодсодержащие контрастные вещества:** обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

**Соли кальция:** при одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции кальция почками.

**Циклоспорин, такролимус:** возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

**Кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении):** уменьшение антигипертензивного эффекта (задержка соли и воды на фоне применения кортикостероидов).

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

### ***Общие для периндоприла и индапамида***

#### **Препараты лития**

Одновременное применение лекарственного препарата Нолипрел® А Би-форте с препаратами лития обычно не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### **Нарушение функции почек**

Терапия лекарственным препаратом Нолипрел® А Би-форте противопоказана пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек, на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение лекарственным препаратом Нолипрел® А Би-форте следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо применять только один из препаратов. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и

креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии.

**Лекарственный препарат** Нолипрел® А Би-форте не рекомендуется применять в случае двустороннего стеноза почечных артерий или стеноза артерии единственной функционирующей почки.

#### **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса**

В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии). Поэтому при наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо только один из препаратов.

#### **Содержание калия**

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других гипотензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

#### **Вспомогательные вещества**

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

#### **Детский возраст**

**Лекарственный препарат** Нолипрел® А Би-форте не следует назначать детям и

подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и индапамида, как в монотерапии, так и при комбинированном применении, у пациентов данной возрастной группы.

### ***Периндоприл***

#### **Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушении функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»). Если двойная блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим наблюдением специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД.

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

#### **Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки**

Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения**

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без сопутствующих факторов риска нейтропения возникает редко. С крайней осторожностью следует применять периндоприл на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в том числе, системной красной волчанки, склеродермии), а также, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола, прокаинамида или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде

случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочные действия»).

### **Анемия**

Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Незначительное снижение гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

### **Повышенная чувствительность/ангионевротический отек**

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием лекарственного препарата Нолипрел® А Би-форте должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то он обычно проходит самостоятельно, хотя в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно начать проводить соответствующую терапию, например, ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме

препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности фермента С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

#### **Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)**

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без нарушения функции дыхания) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### **Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации**

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью пациентам с отягощенным аллергическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации.

#### **Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП**

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

#### **Гемодиализ**

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с

использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактические реакции. Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

### **Кашель**

На фоне терапии ингибитором АПФ может отмечаться сухой упорный кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, возможно продолжение приема препарата.

### **Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями водно-электролитного баланса и т.д.)**

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

Применение ингибиторов АПФ вызывает блокаду РААС и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата и в течение первых двух недель терапии. В редких случаях эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях рекомендуется возобновлять терапию в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

### **Пожилой возраст**

Перед началом приема периндоприла необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

### **Атеросклероз**

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов

лечение следует начинать с низких доз препарата.

### **Реноваскулярная гипертензия**

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ может оказывать положительное действие у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства провести невозможно.

Лечение лекарственным препаратом Нолипрел® А Би-форте не показано у пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии, т. к. терапию следует начинать в условиях стационара с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида.

### **Сердечная недостаточность/ тяжелая сердечная недостаточность**

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA) лечение лекарственным препаратом Нолипрел® А Би-форте не показано, т.к. терапия должна начинаться с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибитор АПФ следует добавлять к терапии бета-адреноблокаторами.

### **Сахарный диабет**

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа возможно спонтанное увеличение содержания калия в крови. Лечение таких пациентов лекарственным препаратом Нолипрел® А Би-Форте не показано, т.к. оно должно начинаться с минимальных доз и проходить под постоянным врачебным контролем. Пациентам, получающим гипогликемические средства для приёма внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ, необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Этнические различия**

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает явно менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

### **Хирургическое вмешательство/Общая анестезия**

Проведение общей анестезии на фоне приема ингибиторов АПФ, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным действием.

Рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за сутки до хирургического вмешательства. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

### **Аортальный или митральный стеноз/ Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия**

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

### **Печеночная недостаточность**

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или при значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует прекратить прием ингибитора АПФ и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»).

### **Гиперкалиемия**

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарины, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота в дозе 3 г/сутки и более, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, и триметоприм). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков,

калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### ***Индапамид***

#### **Печеночная энцефалопатия**

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика.

#### **Фоточувствительность**

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

#### **Водно-электролитный баланс**

##### **Содержание ионов натрия в плазме крови**

Содержание ионов натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»). Лечение любыми диуретиками может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременное снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

### **Содержание ионов калия в плазме крови**

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с высоким риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов (как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию), пациентов с циррозом печени (с отеками и асцитом), ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с удлинённым интервалом QT, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно, аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более частый контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция.

### **Содержание ионов кальция в плазме крови**

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания ионов кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

### **Концентрация глюкозы в плазме крови**

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

### **Мочевая кислота**

При повышении концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

### **Диуретические средства и функция почек**

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пожилых пациентов уровень креатинина в плазме крови должен

оцениваться с учетом возраста, веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

$КК = (140 - \text{возраст}) \times \text{вес} / 0,814 \times \text{концентрация креатинина в плазме}$  где: возраст в годах, вес в кг., концентрация креатинина в плазме в мкмоль/л

Формула подходит для мужчин пожилого возраста; для женщин пожилого возраста следует умножить результат на коэффициент 0,85.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии (вследствие выведения воды и ионов натрия) может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с нормальной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

### **Спортсмены**

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

### **Острая миопия и вторичная закрыто-угольная глаукома**

Сульфонамиды и их производные могут вызывать развитие идиосинкразических реакций, приводящих к временной (преходящей) миопии и острой закрытоугольной глаукоме. 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.

### **Влияние на способность управлять автомобилем или механическими устройствами**

Действие средств, входящих в состав препарата Нолипрел® А Би-форте, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых пациентов в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть снижена.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 10 мг.

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

*При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «СЕРВЬЕ РУС»:*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 10 мг.

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

*При производстве на российском предприятии ООО «СЕРВЬЕ РУС»:*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 10 мг.

По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону по 29 или 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

### Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в количестве, соответствующем количеству флаконов, в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

*При производстве на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия*

**СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

---

*При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция*

**Регистрационное удостоверение выдано «Лаборатории Сервье», Франция**

**Произведено: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция**

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

**По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».**

**Представительство АО «Лаборатории Сервье»:**

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*На инструкциях, вложенных в пачку, указывается латиницей логотип «Лаборатории Сервье».*

---

*При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция и расфасовке/упаковке ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия*

**Регистрационное удостоверение выдано «Лаборатории Сервье», Франция**

**Произведено: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция**

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

**Расфасовано и упаковано:**

**ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия**

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, д. Софьино, стр. 1/1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495) 225-8011

**По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».**

**Представительство АО «Лаборатории Сервье»:**

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*На инструкциях, вложенных в пачку, указывается*

- *латиницей логотип «Лаборатории Сервье».*

---

**При производстве ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия**

**Регистрационное удостоверение выдано «Лаборатории Сервье», Франция**

**Произведено:**

**ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия**

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, д. Софьино, стр. 1/1

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495) 225-8011

**По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».**

**Представительство АО «Лаборатории Сервье»:**

125047, г. Москва, ул. Лесная, дом 7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*На инструкциях, вложенных в пачку, указывается:*

- *латиницей логотип «Лаборатории Сервье».*