

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Нолипрел® А Би-форте

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10

Торговое наименование: Нолипрел® А Би-форте

Международное непатентованное или группировочное наименование: Индапамид +
Периндоприл

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит *действующих веществ* индапамида 2,5 мг и периндоприла аргинина 10 мг, что соответствует 6,79 мг периндоприла.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный безводный, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А).

Оболочка пленочная: макрогол 6000, магния стеарат, титана диоксид (Е 171), глицерол, гипромеллоза.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

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

Код АТХ: C09BA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Нолипрел® А Би-форте

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

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).

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 и 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.

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.

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).

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.

Совместное применение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития 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.

Фармакокинетика

Нолипрел® А Би-форте

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

Индапамид

Абсорбция

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час после приема препарата внутрь.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 79 %.

Биотрансформация и выведение

$T_{1/2}$ составляет 14-24 часа (в среднем 18 часов). Повторное применение препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном с мочой (70 % от введенной дозы) и калом (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика не изменяется.

Периндоприл

Абсорбция и биодоступность

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, и пиковая концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла ($T_{1/2}$) равен 1 часу. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение

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 %.

Метаболизм

Периндоприл представляет собой пролекарство. 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата.

Помимо активного периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3-4 часов.

Выведение

Периндоприлат выводится из организма с мочой, и конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) свободной фракции составляет около 17 часов, в результате чего равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Линейность/нелинейность

Была продемонстрирована линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек желательно корректировать дозу в зависимости от степени нарушения (клиренса креатинина).

Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз печени

Фармакокинетика периндоприла у пациентов с циррозом печени носит измененный характер: печеночный клиренс исходной молекулы снижен в два раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, коррекции дозы не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

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

Противопоказания

Индапамид

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонидам.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) ниже 60 мл/мин).

- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.
- Совместное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», нецелесообразно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Периндоприл

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. «Особые указания»).
- Наследственный / идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»).
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Нолипрел® А Би-форте нельзя принимать ранее, чем через 36 ч после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Нолипрел® А Би-форте

- Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ (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 нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наличие полной лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия и др.); сопутствующее применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов, или прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами алискирена у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов без диабетической нефропатии, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, ингибиторами неприлизина, препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), сердечными гликозидами, лекарственными препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст, десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП, состояние после трансплантации почки, хирургическое вмешательство/анестезия, стеноз аортального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, атеросклероз, представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения), спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия

или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме, гиперкалиемия, гипонатриемия, отягощенный аллергологический анамнез.

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

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, а также 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.

Периндоприл

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. Пациенткам, планирующим беременность, следует отменить лекарственный препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности, если только терапия ингибиторами АПФ не является необходимой. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.

Известно, что терапия ингибиторами АПФ во II и III триместрах беременности оказывает фетотоксическое действие на плод у человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и токсическое действие на новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ со II триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек.

Младенцы, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны быть тщательно обследованы на предмет гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Период грудного вскармливания

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

Индапамид

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его метаболитов с грудным молоком.

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

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

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

Индапамид противопоказан в период грудного вскармливания.

Периндоприл

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.

Фертильность

Общее для периндоприла и индапамида

Исследования репродуктивной токсичности показали 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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.

Нарушение функции почек

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (КК ниже 60 мл/мин). На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Нарушение функции печени

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети и подростки

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан 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 приема 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, 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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

MedDRA класс органов	Побочное действие	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Очень редко	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко
	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
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (реакции, в основном кожные, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Нечасто*	-
	Гиперкалиемиия, обратимая при отмене препарата (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто*	-
	Гипонатриемия (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто*	Частота неизвестна
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
	Снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно	-	Частота неизвестна

	значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»)		
Нарушения психики	Лабильность настроения	Нечасто	-
	Нарушение сна	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезия	Часто	Редко
	Дисгевзия	Часто	-
	Сонливость	Нечасто*	-
	Обморок	Нечасто*	Частота неизвестна
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-
Нарушения со стороны органа зрения	Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)	-	Частота неизвестна
	Нарушения зрения	Часто	Частота неизвестна
	Миопия (см. раздел «Особые указания»)	-	Частота неизвестна
	Нечеткость зрения	-	Частота неизвестна
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Частота неизвестна
Нарушения со	Хориоидальный выпот	-	Частота неизвестна
	Вертиго	Часто	Редко

стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Звон в ушах	Часто	-
Нарушения со стороны сердца	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, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия и связанные с этим симптомы (см. раздел «Особые указания»)	Часто	Очень редко
	Васкулит	Нечасто*	-
	Синдром Рейно	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Кашель (см. раздел «Особые указания»)	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-

грудной клетки и средостения	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 слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Частота неизвестна
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Часто	-
	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	Нечасто*	Частота неизвестна
	Пемфигоид	Нечасто*	-
	Обострение псориаза	Редко*	-
	Многоформная эритема	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
Нарушения со стороны скелетно-	Спазмы мышц	Часто	Частота неизвестна

мышечной и соединительной ткани	Возможно ухудшение уже имеющейся системной красной волчанки	-	Частота неизвестна
	Артралгия	Нечасто*	-
	Миалгия	Нечасто*	Частота неизвестна
	Мышечная слабость	-	Частота неизвестна
	Рабдомиолиз	-	Частота неизвестна
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 грудной клетке	Нечасто*	-
	Недомогание	Нечасто*	-
	Периферические отеки	Нечасто*	-
	Лихорадка	Нечасто*	-
	Повышенная утомляемость	-	Редко
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	Нечасто*	-
	Повышение концентрации креатинина в крови	Нечасто*	-
	Гипербилирубинемия	Редко	-
	Повышение активности печеночных ферментов	Редко	Частота неизвестна
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-

	Повышение концентрации глюкозы в крови	-	Частота неизвестна
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	-	Частота неизвестна
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)	-	Частота неизвестна
Травмы, отравления, осложнения манипуляций	Падение	Нечасто*	-

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

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) на фоне применения других ингибиторов АПФ. СНСАДГ может считаться очень редким, но возможным осложнением, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятным симптомом передозировки является гипотензия, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение

Первые меры, которые необходимо предпринять, состоят в быстром выведении принятого препарата: промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях специализированного центра. В случае выраженного снижения АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами.

При необходимости может быть выполнено восполнение объема жидкости путем внутривенной инфузии изотонического солевого раствора (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия) или любым другим способом восполнения

объема жидкости. Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Общее для периндоприла и индапамида

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития

При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и связанных с этим токсических эффектах. Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен

Усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и, при необходимости, корректировать дозы антигипертензивных препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ≥ 3 г/сутки)

При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при применении комбинации препарата и НПВП, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале совместной терапии, так и периодически 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).

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при совместном назначении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая, но не ограничиваясь:

- антиаритмические лекарственные препараты Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол);
- некоторые нейролептики
фенотиазины (например, хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд),
бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол),
другие нейролептики (например, пимозид);
другие вещества (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин при внутривенном введении, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин при внутривенном введении, метадон, астемизол, терфенадин).

Следует проводить профилактику гипокалиемии и, при необходимости, 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 калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. 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 совместном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать концентрацию калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Аллопуринол

При совместном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Такое сочетание обоснованно у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (в частности, у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо совместное 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 приема диуретиков, особенно «петлевых», при совместном применении 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 препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Кальций (соли)

При совместном 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).

Периндоприл

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная

гипотензия, гиперкалиемия и снижение 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, повышающие риск развития ангионевротического отека

Одновременный прием ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказан, так как это увеличивает риск ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих Нолипрел® А Би-форте, может возникнуть гиперкалиемия.

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик, как и амилорид. Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. Поэтому совместное применение Нолипрел® А Би-форте с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если показано совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности

тела) (см. раздел «Противопоказания»). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания»).

Экстракорпоральная терапия

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых), или аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел «Особые указания»).

Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II

По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней совместное применение ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, в случае совместного применения 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

Совместное применение может привести к повышению риска развития побочных

эффектов, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и калий (соли)

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (аддитивные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если, тем не менее, совместное 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, требующее особого внимания»).

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, пероральные сахароснижающие препараты) 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 совместной 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 застойной 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.

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры

Совместное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При совместном применении с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды и прокаинамид

Совместное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении (см. раздел «Особые указания»).

Средства для анестезии

Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект ряда средств для общей анестезии (см. раздел «Особые указания»).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

Сообщалось о редких случаях нитритоидных реакций (с такими симптомами, как гиперемия кожи лица, тошнота, рвота, гипотензия) у пациентов на фоне совместного применения ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и инъекционного препарата

золота (ауротиомалат натрия).

Особые указания

Общее для периндоприла и индапамида

Препараты лития

Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида 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 умеренным и тяжелым нарушением функции почек (КК ниже 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, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов.

Таким пациентам необходим регулярный контроль концентрации ионов калия и креатинина в крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца в период, когда доза препарата подобрана. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или исходной почечной недостаточностью, в том числе, при стенозе почечной артерии.

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте не рекомендован к применению в случае двустороннего стеноза почечных артерий или в случае единственной функционирующей почки.

Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии, в частности, у пациентов со стенозом почечной артерии. Поэтому необходимо проведение систематической оценки симптомов 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 изотонического солевого раствора.

Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии.

После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию,

применяя низкие дозы, либо применять только один из компонентов препарата.

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 любого гипотензивного препарата в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль концентрации ионов калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Содержание натрия

Нолипрел® А Би-форте содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически не содержит натрия.

Детский возраст

Лекарственный препарат Нолипрел® А Би-форте противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и индапамида, как отдельно, так и совместно у пациентов данной возрастной группы.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. 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

Концентрация ионов натрия в плазме крови

Концентрацию ионов натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а

затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Снижение концентрации ионов натрия 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 серьёзными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

Концентрация ионов калия в плазме крови

Снижение концентрации калия с гипокалиемией является основным риском, связанным с терапией тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Гипокалиемия может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном, в контексте тяжелой гипокалиемии.

Необходимо предупреждать риск снижения концентрации ионов калия (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск возникновения нарушений ритма.

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

Гипокалиемия, так же, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более частый контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии. При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция.

Концентрация 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. Выраженное повышение концентрации ионов кальция может быть связано с недиагностированным гиперпаратиреозом. Перед исследованием функции

паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Концентрация глюкозы в крови

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно, когда концентрация ионов калия низкая.

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови имеется тенденция к увеличению частоты 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 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:

Клиренс креатинина (КК) = (140 – возраст) × вес/0,814 × 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 диуретиком у пациентов из-за гиповолемии (вследствие выведения воды и ионов натрия) может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет неблагоприятных последствий для пациентов с исходно нормальной функцией почек, однако может усугублять уже имевшееся до начала лечения нарушение функции почек.

Спортсмены

Спортсменам следует обратить внимание на то, что лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительный результат при проведении допинг-теста.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах с острым началом и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. В первую

очередь терапия заключается в максимально быстрой отмене препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Периндоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижении функции почек (включая острую почечную недостаточность) при совместном 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 «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

Не рекомендуется совместное применение 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/ анемия

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, а также, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или 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. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне применения ингибитора АПФ возрастает риск развития гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска (см. раздел «Противопоказания»). Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

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

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

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 периндоприла 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, при этом 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 – 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 отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне активности С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания»). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином,

ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

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 у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, у пациентов, которым необходимо как применение ингибиторов АПФ, так и проведение процедуры десенсибилизации, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее, чем за 24 часа до начала процедуры.

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.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Поэтому применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может отмечаться сухой упорный кашель, который исчезает после отмены препарата. При появлении у пациента сухого кашля следует

помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, возможно продолжение приема препарата.

Дети

Эффективность и переносимость периндоприла у детей и подростков в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами не установлены.

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

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», 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, застойной сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

Применение ингибитора 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 при возобновлении терапии рекомендуется применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пожилой возраст

Перед началом приема периндоприла необходимо оценить функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания 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.

Сердечная недостаточность/ тяжелая сердечная недостаточность

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA) лечение лекарственным препаратом Нолипрел® А Би-форте не показано, так как терапия должна начинаться с более низких доз комбинации

периндоприла и индапамида и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией с ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны применяться вместе с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения содержания калия) терапия лекарственным препаратом Нолипрел® А Би-форте нецелесообразна, поскольку лечение должно начинаться с минимальных доз и проходить под постоянным врачебным контролем.

Уровень гликемии должен тщательно контролироваться у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших пероральные сахароснижающие препараты или инсулин, а именно в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ (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/ анестезия

Применение ингибиторов АПФ может привести к гипотензии, особенно при совместном применении средств для анестезии, обладающих антигипертензивным действием. Поэтому рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, таких как периндоприл, за сутки до хирургического вмешательства.

Стеноз аортального или митрального клапанов/ 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 возможно развитие фульминантного некроза 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 находиться под соответствующим ситуации наблюдением врача (см. раздел «Побочное

действие»).

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, совместное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарины, ко-тримоксазол, также известный как комбинация сульфаметоксазол + триметоприм, другие ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина.

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 сердечного ритма. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке и функцию почек.

Если необходимо совместное применение указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Оба действующих вещества, как по отдельности, так и в комбинации индапамид + периндоприл, не оказывают влияния на способность управлять автомобилем или другими механизмами. У некоторых пациентов особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов могут возникать индивидуальные

реакции, связанные со снижением АД. Вследствие этого способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

Форма выпуска

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.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения «Лаборатории Сервье», Франция

Производитель:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр.1

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

По всем вопросам обращаться в АО «Сервье», Россия:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

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

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

Старший специалист по регистрации
лекарственных средств

Куракина О. А.