Инструкция

по медицинскому применению препарата

Нолипрел®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Нолипрел®

МНН или группировочное название: периндоприл + индапамид

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

Активные вещества: периндоприла эрбумин (периндоприла третбутиламин) 2 мг, что соответствует 1,669 мг основанию периндоприла, индапамида - 0,625 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат.

ОПИСАНИЕ

Продолговатые таблетки белого цвета с риской на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (АПФ ингибитор и диуретик).

Код АТХ: C09BA04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Нолипрел®– комбинированный препарат, содержащий периндоприл (ингибитор-ангиотензин-превращающего фермента) и индапамид (диуретик из группы производных сульфонамидов). Фармакологические свойства препарата Нолипрел® сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает действие каждого из них.

Механизм действия.

Периндоприл

Периндоприл– ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензин-превращающий фермент, или киназа, 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, что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой солей и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение общего периферического сопротивления сосудов;
- повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса;
- повышение 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 выделения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижает артериальное давление (АД).

Гипотензивное действие

Нолипрел®

Нолипрел® оказывает дозозависимое гипотензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое артериальное давление (АД) в положении «стоя» и «лежа». Антигипертензивное действие препарата сохраняется в течение 24 часов. Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Отмечено синергическое гипотензивное действие периндоприла и индапамида по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Нолипрел® уменьшает степень гипертрофии левого желудочка, улучшает эластичность артерий, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой (ЛПВП) и липопротеинов низкой (ЛПНП) плотности, триглицериды).

Влияние препарата Нолипрел® на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности не изучалось.

В исследовании PICXEL изучалось влияние комбинации периндоприла и индапамида на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) по сравнению с эналаприлом. Выраженность ГЛЖ оценивалась при помощи эхокардиографии.

После рандомизации пациенты с артериальной гипертензией и ГЛЖ (значение ИМЛЖ – индекса массы левого желудочка – более 120 г/м^2 у мужчин и более 100 г/м^2 у женщин) получали терапию периндоприлом 2 мг + индапамидом 0,625 мг или эналаприлом 10 мг один раз в сутки в течение года. Для достижения контроля АД дозы препаратов увеличивали: периндоприла – максимально до 8 мг и индапамида – до 2,5 мг, а эналаприла – до 40 мг один раз в сутки. Только 34% пациентов продолжали получать периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг (в группе эналаприла 20% пациентов продолжали принимать препарат в дозе 10 мг).

По окончании терапии было отмечено более значимое снижение ИМЛЖ в группе периндоприл/индапамид (–10,1 г/м^2) по сравнению с группой индапамида (–1,1 г/м^2). Разница в степени снижения этого показателя между группами составила –8,3 г/м^2 (95 % ДИ (–11,5, –5,0), $p < 0,0001$).

В группе пациентов, получавших комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом, по сравнению с группой эналаприла было отмечено более выраженное гипотензивное действие. Разница в степени снижения АД между группами в общей популяции пациентов составила –5,8 мм рт. ст. (95 % ДИ (–7,9, –3,7), $p < 0,0001$) для систолического АД, и –2,3 мм рт. ст. (95 % ДИ (–3,6, –0,9), $p = 0,0004$) для диастолического АД.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4- 6 часов после однократного приема и продолжается 24 часа. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ.

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

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Сопутствующее 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.

Индапамид

Индапамид в виде монотерапии оказывает антигипертензивное действие, которое продолжается 24 часа. Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. В связи с чем не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

Индапамид не влияет на содержание липидов в плазме крови: триглицеридов, холестерина, ЛПНВ, ЛПВП; на углеводный обмен (в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

Фармакокинетика

Нолипрел®

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

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата из плазмы крови 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. Максимальная концентрация 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 свободного 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» $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 часов, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

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

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у больных 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.

Максимальная концентрация препарата 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 больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эссенциальная артериальная гипертензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Периндоприл

- Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ).
- Наследственный / идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).

Индапамид

- Повышенная чувствительность к индапамиду и другим сульфонамидам.
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).
- Выраженная печеночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией).
- Гипокалиемия.
- Одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).

Нолипрел®

Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Совместный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, и у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови.

Наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Одновременный приём препаратов, удлиняющих интервал QT.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта Нолипрел® не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе,

Пациенты с нелеченной хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

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

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ (см. также 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), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно сопровождающееся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия.

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Нолипрел® противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Нолипрел® не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее возникновении на фоне приема препарата следует немедленно прекратить прием и назначить другую гипотензивную терапию. Соответствующих контролируемых исследований ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в первом триместре беременности свидетельствуют, что препарат не приводил к порокам развития, связанным с фетотоксичностью.

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

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. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала Нолипрел® во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Период грудного вскармливания

Нолипрел® противопоказан в период грудного вскармливания.

Неизвестно, проникает ли периндоприл в грудное молоко.

Индапамид проникает в грудное молоко. Прием тиазидных диуретикам вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У ребенка при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамидов, гипокалиемия и «ядерная» желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема этих препаратов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи, по 1 таблетке препарата Нолипрел® 1 раз в сутки. Если через месяц после начала терапии желаемый гипотензивный эффект не был достигнут, дозу препарата можно удвоить до дозировки 4 мг + 1,25 мг (выпускается компанией под торговым названием Нолипрел® форте).

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

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

Терапию следует начинать с 1 таблетки препарата Нолипрел® 1 раз в сутки.

Почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) максимальная доза препарата Нолипрел® составляет 1 таблетка в сутки.

У некоторых пациентов с АГ без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной

почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии.

Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин., коррекции дозы не требуется.

На фоне терапии необходим контроль уровня креатинина и калия в плазме крови.

Печеночная недостаточность (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания», «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Дети и подростки

Нолипрел® не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности у больных данной возрастной группы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» и уменьшает потерю калия почками на фоне приёма индапамида. У 2 % пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® развивается гипокалиемии (уровень калия менее 3,4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникнуть во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным), включая отдельные сообщения.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы

Очень редко:

- тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

- в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны центральной нервной системы

Часто: парестезии, головная боль, головокружение, астения.

Нечасто: нарушение сна, лабильность настроения.

Очень редко: спутанность сознания.

Со стороны органа зрения

Часто: расстройство зрения.

Со стороны органа слуха

Часто: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: выраженное снижение АД, в том числе, ортостатическая гипотензия.

Очень редко: нарушения сердечного ритма, в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны дыхательной системы

Часто: на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены. Одышка.

Нечасто: бронхоспазм.

Очень редко: эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: запор, сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, диарея.

Редко: ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха.

Очень редко: панкреатит

У пациентов с печеночной недостаточностью возможно развитие печеночной энцефалопатии.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Часто: сыпь, кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь.

Нечасто:

- ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистых оболочек языка, голосовой щели и/или гортани; крапивница (см. раздел «Особые указания»).
- реакции повышенной чувствительности, в основном кожные, у пациентов, предрасположенных к астматическим и аллергическим реакциям.
- геморрагический васкулит.

У пациентов с острой формой диссеминированной красной волчанки возможно обострение течения заболевания.

Очень редко: мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивена-Джонса.

Отмечены случаи реакций фоточувствительности (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: почечная недостаточность.

Очень редко: острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы

Нечасто: импотенция.

Общие расстройства и симптомы

Часто: астения.

Нечасто: потливость.

Лабораторные показатели:

- Гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»).
- Гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии.
- Повышение уровня мочевой кислоты и глюкозы в крови во время приема препарата.
- Небольшое повышение уровня мочевины и креатинина в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности.
- Гиперкалиемия, чаще транзиторная.

Редко: гиперкальциемия.

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 назначению 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

Периндоприл, индапамид

Нежелательное сочетание лекарственных средств

- **Препараты лития:** при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявлений токсичности. 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 средств, требующее особого внимания

- **Баклофен**: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.
- **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки):** назначение НПВП может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости, а также у пожилых пациентов, может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). Больным необходимо

компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Сочетание средств, требующее внимания

- **Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):** препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
- **Глюкокортикостероиды, тетракозактид:** снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия глюкокортикостероидов).
- **Другие гипотензивные средства:** возможно усиление гипотензивного эффекта.

Периндоприл

Нежелательное сочетание лекарственных средств

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен как в качестве монотерапии, так и в сочетании) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению концентрации калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо совместное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Сочетание средств, требующее особого внимания

- **Гипогликемические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины):** указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетание средств, требующее внимания

- **Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероды (при системном применении) и прокаинамид:**

одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

- **Средства для общей анестезии**: совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению гипотензивного эффекта.
- **Диуретики (тиазидные и петлевые)**: применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к гипотензии.
- **Препараты золота**: при назначении ингибиторов АПФ, в том числе, периндоприла пациентам, получающим инъекционные препараты золота (ауротиомалат натрия), были отмечены нитратоподобные реакции (гиперемия лица, тошнота, рвота, гипотензия).

Индапамид

Сочетание средств, требующее особого внимания

- **Лекарственные средства, способные вызвать аритмию типа «пируэт»**: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при совместном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например, антиаритмическими препаратами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин); 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 избегать развития гипокалиемии и, при необходимости, проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.
- **Лекарственные средства, 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 уровня калия в плазме крови, при необходимости– его коррекция. Особое внимание следует уделять больным, одновременно получающим

сердечные гликозиды. Следует использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

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

Сочетание средств, требующее внимания

- **Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приёма диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень 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 использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ больным необходимо компенсировать потерю жидкости.
- **Соли кальция:** при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.
- **Циклоспорин:** возможно повышение уровня креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Периндоприл, индапамид

Применение препарата Нолипрел® не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших, разрешенных для применения, дозах (см. раздел «Побочное действие»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с АГ без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе одной или двух почечных артерий.

Как правило, прием периндоприла и индапамида не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом единственной функционирующей почки.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом одной или двух почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня 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 объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Уровень калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивных препаратов и диуретика необходим регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

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

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого лекарственного средства и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенного на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия).

После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно.

С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммуносупрессивных препаратов, аллопуринола или прокаинамида и при одновременном воздействии этих факторов, особенно у пациентов с исходным нарушением функции почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные поражения, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, ангина, лихорадка).

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отёк Квинке)

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием периндоприла должен

быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты.

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

У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, 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 нормальном уровне С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, 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 дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям больных, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения 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.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием сульфата декстрана могут развиваться 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 анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Как правило, совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приёмом ингибитора АПФ. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Дети и подростки

Нолипрел® не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у больных данной возрастной группы.

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 уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом одной или двух почечных артерий, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с наличием отеков и асцита.

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

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию 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 больных, 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.

Больные с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда такую операцию провести невозможно.

Лечение препаратом Нолипрел® пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У лиц с хронической сердечной недостаточностью (IV стадии) и больных инсулинзависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата (половина таблетки) и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны использоваться вместе с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приёма внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

Этнические различия

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

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за 12 часов до хирургической операции.

Аортальный стеноз / Митральный стеноз/ Гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного 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 значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»).

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение концентрации 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.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению уровня калия в плазме крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению уровня калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим комбинированный прием указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Индапамид

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков больным с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. В этом случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность

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

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови

До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Содержание ионов калия в плазме крови

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

К группе повышенного риска также относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных препаратов.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно, аритмии типа «пируэт», которая может быть фатальной.

Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических препаратов.

Содержание глюкозы в плазме крови

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

Мочевая кислота

У больных с повышенным уровнем 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 (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста клиренс креатинина рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

В начале лечения диуретиками у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизмененной

функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем

Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел®, 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 автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 2 мг + 0,625 мг.

По 14 или 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). Блистер помещен в защитное саше (полиэстер/алюминий/ полиэтилен), содержащее дессикант-силикагель в пластиковой облатке с картонной крышечкой. По 1 блистеру, упакованному в саше с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

При расфасовке и упаковке на российском предприятии ООО «Сердикс»

По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). Блистер помещен в защитное саше (полиэстер/алюминий/ полиэтилен), содержащее дессикант-силикагель в пластиковой облатке с картонной крышечкой. По 1 блистеру, упакованному в саше с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Специальных условий хранения не требуется.

Препарат в блистере должен быть использован в течение 2 месяцев после вскрытия саше. Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция
Произведено «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

«Лаборатории Сервье», Франция:
22, ул. Гарнье, 92200 Нейи-сюр-Сен, Франция
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

Представительство АО «Лаборатории Сервье», Франция:
115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

«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».

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

В случае расфасовки и/или упаковки на российском предприятии ООО «Сердикс»:

Расфасовано и упаковано:
ООО «Сердикс»
142150, Россия, Московская обл.,
Подольский район, д. Софьино, стр. 1/1
Тел.: (495) 225-8010; факс: (495) 225-8011

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно латиницей указывается логотип ООО «Сердикс».

Менеджер по регистрации лекарственных средств _____ И.С. Колотушкина

И.О. Директора ИДКЭЛС _____ А.Н. Васильев