МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-010489/08- 300616
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нолипрел® А форте

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1, 25 мг

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция
ООО «Сердикс», Россия

Изменение № 5

Дата внесения Изменения "__" 300616 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
МНН или группировочное название: Периндоприла аргинин+индапамид	**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Периндоприла аргинин+индапамид
Фармакодинамика Нолипрел® А форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов. ***Механизм действия*** ***Нолипрел® А форте*** Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. ***Периндоприл*** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор	**Фармакодинамика** Нолипрел® А форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов. ***Механизм действия*** ***Нолипрел® А форте*** Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. ***Периндоприл*** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор

Изменение №5

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 <u>больных</u> с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено: - снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца; - снижение ОПСС; - увеличение сердечного выброса;	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;

Изменение №5

- усиление мышечного периферического кровотока. ***Индапамид*** Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая артериальное давление (АД). ***Антигипертензивное действие*** ***Нолипрел® А форте*** Нолипрел® А 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 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены». Нолипрел® А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой (ЛПВП) и	- усиление мышечного периферического кровотока. ***Индапамид*** Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая артериальное давление (АД). ***Антигипертензивное действие*** ***Нолипрел® А форте*** Нолипрел® А 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 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается **тахифилаксией**. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены». Нолипрел® А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности

Изменение №5

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов). Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, 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. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось	(ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов). Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, 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. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось

Изменение №5

влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %). У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приёма внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %).	влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %). У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приёма внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %).

Изменение №5

После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сутки или добавление другого гипогликемического средства).	После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сутки или добавление другого гипогликемического средства).
В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.	В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.
Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %.	Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %.
Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.	Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.
Периндоприл	***Периндоприл***
Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.	Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.
Антигипертензивное действие препарата	Антигипертензивное действие препарата

Изменение №5

достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ. Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов, как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови. Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков. ***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 ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНВ, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом).	достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ. Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов, как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови. Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков. ***Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*** **Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистом 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**

Изменение №5

	диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. **Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или сердечно-сосудистых 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 ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно 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,**

Изменение №5

	либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо. ***Индапамид*** Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие. Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС. Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНВ, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом).

Изменение №5

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата, ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отек, гипокалиемия, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.), стеноз артерии единственной почки, двусторонний стеноз почечных артерий, выраженная печеночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией), одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT, одновременное применение с антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), беременность и период кормления грудью. Не рекомендуется совместный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, и у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат Нолипрел®	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, индапамиду, другим сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата, ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ) **(см. «Особые указания»)**; наследственный/ идиопатический ангионевротический отек, гипокалиемия, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.), двусторонний стеноз почечных артерий **или наличие одной функционирующей почки**, тяжелая печеночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией), одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT, одновременное применение с **не** антиаритмическими средствами, способными вызвать аритмию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), беременность и период кормления грудью, **одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими**

Изменение №5

А форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.	**лекарственными препаратами»).** **Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).** **Наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).** Из-за отсутствия достаточного клинического опыта Нолипрел® А форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.
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, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV стадии по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно сопровождающееся подагрой и уратным	**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)** Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), **терапия препаратами лития,** угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV **функционального класса** по

Изменение №5

нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); состояние после трансплантации почек; стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия; наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).	классификации NYHA); **печеночная недостаточность;** гиперурикемия (особенно сопровождающееся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почки; **анестезия;** стеноз аортального клапана/гипертрофическая **обструктивная** кардиомиопатия; **атеросклероз, а также, представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения) и спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле).**
Беременность и период кормления грудью Препарат противопоказан при беременности. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А форте следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию. Не следует применять препарат Нолипрел® А форте в I триместре беременности. Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Препарат противопоказан при беременности. Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата. *Беременность* **Периндоприл** Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ

Изменение №5

данные о воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности свидетельствуют, что приём ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя. Нолипрел® А форте противопоказан во II и III триместре беременности (см. раздел «Противопоказания»). Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). 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 препарат Нолипрел® А форте во время II или III триместра беременности, рекомендуется	в первом триместре беременности свидетельствуют, что приём ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя. При планировании беременности или при её наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А форте следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию **разрешенную для применения при беременности**. Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если пациентка получала **ингибиторы АПФ** во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование **плода** для оценки состояния черепа и функции почек. У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем **(см.**

Изменение №5

провести ультразвуковое исследование новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек. У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. *Период лактации* Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации. Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком. Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, 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 препарата.	**разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).** **Индапамид** 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 **отмечалась** гипогликемия и тромбоцитопения. *Период лактации* Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации. **Периндоприл** **В настоящий момент не установлено, выделяется ли периндоприл в грудное молоко. Ввиду отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, его прием не рекомендован, предпочтительнее применять другие препараты с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.** **Индапамид** Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная

Изменение №5

	чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и «ядерная желтуха».
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приёма индапамида. У 4 % пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А форте развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3,4 ммоль/л). Частота побочных реакций, которые могут возникать 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). **Со стороны кровеносной и лимфатической системы** *Очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приёма индапамида. Гипокалиемия (**содержание** калия менее 3,4 ммоль/л) развивается у 4 % пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А форте. Частота побочных реакций, которые могут возникать 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). **Со стороны кровеносной и лимфатической системы** *Очень редко:* тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз **(см. раздел «Особые указания»)**, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Анемия: в определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе)

Изменение №5

анемию (см. раздел «Особые указания»). **Со стороны центральной нервной системы** *Часто:* парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго. *Нечасто:* нарушение сна, лабильность настроения. *Очень редко:* спутанность сознания. *Неуточненной частоты:* обморок. **Со стороны органа зрения** *Часто:* нарушение зрения. **Со стороны органа слуха** *Часто:* шум в ушах. **Со стороны сердечно – сосудистой системы** *Часто:* выраженное снижение АД, в том числе, ортостатическая гипотензия. *Очень редко*: нарушения ритма сердца, в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»). *Неуточненной частоты:* аритмии типа «пируэт» (возможно, с летальным исходом) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** *Часто:* на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно	ингибиторы АПФ могут вызывать анемию (см. раздел «Особые указания»). **Со стороны центральной нервной системы** *Часто:* парестезия, головная боль, головокружение, астения, вертиго. *Нечасто:* нарушение сна, лабильность настроения. *Очень редко:* спутанность сознания. *Неуточненной частоты:* обморок. **Со стороны органа зрения** *Часто:* нарушение зрения. **Со стороны органа слуха** *Часто:* шум в ушах. **Со стороны сердечно – сосудистой системы** *Часто:* выраженное снижение АД, в том числе, ортостатическая гипотензия **(см. раздел «Особые указания»)**. *Очень редко*: нарушения ритма сердца, в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»). *Неуточненной частоты:* аритмии типа «пируэт» (возможно, с летальным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» **и «Особые указания»**). **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения**

Изменение №5

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:* сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея. *Очень редко:* ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит. *Неуточненной частоты:* печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»), гепатит. **Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки.** *Часто:* кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь. *Нечасто:* ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. раздел «Особые указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура.	*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:* сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея. *Очень редко:* ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит, **гепатит цитолитический или холестатический (см.раздел «Особые указания»)**. *Неуточненной частоты:* печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). **Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки.** *Часто:* кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь. *Нечасто:* ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница (см. раздел «Особые

Изменение №5

У пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания. *Очень редко:* мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции 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:* повышенное потоотделение. **Лабораторные показатели** - Гиперкалиемия, чаще преходящая. - Незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной	указания»); реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям; пурпура. У пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания. *Очень редко:* мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции 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:* повышенное потоотделение. **Лабораторные показатели** *Редко:* гиперкальциемия. *Неуточненной частоты:* увеличение QT интервала на ЭКГ (см. раздел «Особые указания» **и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»**), повышение концентрации мочевой

Изменение №5

недостаточности. *Редко:* гиперкальциемия. *Неуточненной частоты:* - Увеличение QT интервала на ЭКГ (см. раздел «Особые указания»). - Повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови. - Повышение активности «печеночных» ферментов. - Гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»). - Гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка). **Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований** Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у	кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка), гиперкалиемия, чаще преходящая, незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности. **Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований** Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0,1 %), острая почечная недостаточность (0,1 %), артериальная гипотензия (0,1 %) и кашель (0,1 %). У трех пациентов в группе

Изменение №5

некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0,1 %), острая почечная недостаточность (0,1 %), артериальная гипотензия (0,1 %) и кашель (0,1 %). У трех пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).	периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ **Комбинации, не рекомендуемые к применению** **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. При необходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** *Нолипрел® А форте* **Комбинации, не рекомендуемые к применению** **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. При необходимости проведения такой терапии следует **регулярно** контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Изменение №5

Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности **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 антигипертензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек в начале лечения. **Сочетание препаратов, требующее внимания** **Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):** препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект). Кортикостероиды, тетракозактид:	**Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности** **Баклофен:** возможно усиление **антигипертензивного** действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки): одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия. Одновременное 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 назначении комбинации препарата и НПВП, особенно у пожилых пациентов: пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в**

Изменение №5

снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов). **Другие гипотензивные средства**: возможно усиление антигипертензивного эффекта. *Периндоприл* **<u>Комбинации, не рекомендуемые к применению</u>** **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) 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 содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. **<u>Сочетание препаратов, требующее особого внимания</u>** Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин:	**начале комбинированной терапии, так и периодически в процессе лечения.** **<u>Сочетание препаратов, требующее внимания</u>** **Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):** препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект). **Кортикостероиды, тетракозактид:** снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов). **Другие гипотензивные средства:** возможно усиление антигипертензивного эффекта. *Периндоприл* **Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Фармакодинамика»,**

Изменение №5

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). **<u>Сочетание препаратов, требующее внимания</u>** **Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид**: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении. **Средства для общей анестезии**: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта. **Диуретики (тиазидные и «петлевые»)**: применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии. **Препараты золота:** при применении ингибиторов АПФ, в том числе, периндоприла пациентам, получающим внутривенно препарат золота	**«Противопоказания» и «Особые указания»).** **<u>Комбинации, не рекомендуемые к применению</u>** **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия:** ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, **эплеренон**, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. **Эстрамустин: одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.** **<u>Сочетание препаратов, требующее особого внимания</u>** **Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин:** указанные ниже эффекты были описаны

Изменение №5

(ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию. *Индапамид* **Сочетание препаратов, требующее особого внимания** **Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»**: из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например, антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами; риск развития гипокалиемии, при необходимости	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 препаратов, требующее внимания** **Гипотензивные средства и вазодилататоры: одновременное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.** **Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид:** одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении. **Средства для общей анестезии:** одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта. **Диуретики (тиазидные и «петлевые»):**

Изменение №5

проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT. **Препараты, способные вызывать гипокалиемию**: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания 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 одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию. **Сочетание препаратов, требующее внимания** **Метформин**: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приёма диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого	применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии. **Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин): при совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) глиптином.** **Симпатомиметики: могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.** **Препараты золота:** при применении ингибиторов АПФ, в том числе, периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (ауротиомалат натрия), были описаны **нитратоподобные реакции**, включающие в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию. *Индапамид* **Сочетание препаратов, требующее особого внимания** **Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»:** из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например,

Изменение №5

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. **Соли кальция**: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками. **Циклоспорин**: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.	антиаритмическими средствами **класса IA** (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), **и класса III** (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол; некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует **контролировать содержание калия в плазме крови** при необходимости проводить коррекцию; контролировать интервал QT. **Препараты, способные вызывать гипокалиемию:** амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном **применении**), 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

Изменение №5

	слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника. **Сердечные гликозиды:** гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию. **Сочетание препаратов, требующее внимания** **Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приёма диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин. **Йодсодержащие контрастные вещества:** обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю

Изменение №5

	жидкости. **Соли кальция:** при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками. **Циклоспорин:** возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ *Нолипрел® А форте* Применение препарата Нолипрел® А форте 5 мг + 1,25 мг 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. **Нарушение функции почек** Терапия противопоказана пациентам с выраженной почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин.). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** ***Нолипрел® А форте*** Применение препарата Нолипрел® А форте 5 мг + 1,25 мг 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. **Нарушение функции почек** Терапия противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без

Изменение №5

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 крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии. **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса** Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом 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.	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, применяя низкие дозы препаратов, либо **применять только один из препаратов**. Таким пациентам необходим регулярный контроль **содержания** калия и **концентрации** креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии. **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса** **В случае исходной гипонатриемии существует** риск внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения **содержания** электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль **содержания**

Изменение №5

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® А форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью	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, применяя низкие дозы препаратов, либо **применять только один из препаратов**. **Содержание калия** Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае **сочетания** гипотензивного препарата и диуретика, необходим регулярный контроль **содержания** калия в плазме крови. **Вспомогательные вещества** Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Препараты лития**

Изменение №5

и глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Препараты лития** Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). ***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, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно. Для избежания развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно соотносить фактор польза/риск. **Ангионевротический отек (отёк**	Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Дети и подростки** Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла **и индапамида, как в монотерапии, так и при комбинированном применении,** у пациентов данной возрастной группы. ***Периндоприл*** **Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)** **Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРАII или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРАII или алискиреном не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле**

Изменение №5

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	**функции почек, содержания калия в плазме крови и АД. Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с АРАII у пациентов с диабетической нефропатией.** **Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки** **Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).** **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 особой осторожность следует применять периндоприл** на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в том числе, системной красной волчанки, склеродермии), **а также, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих**

Изменение №5

ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. **Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации** Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирущей 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, у пациентов при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для	**факторов, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.** **У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, 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).** **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. **Это может произойти в любой период терапии.** При появлении симптомов прием **препарата** 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 проходят самостоятельно, **в качестве симптоматической терапии** могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани,

Изменение №5

предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 часа до процедуры афереза. **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 возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен. **Дети и подростки** Препарат 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 пациентов 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-	может привести к летальному исходу. Отек языка, **голосовых складок** или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно **начать проводить соответствующую терапию, например,** ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. **Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.** У пациентов, в анамнезе которых отмечался 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 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 С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов**

Изменение №5

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, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом. 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	**АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.** **Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации** Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирущей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, 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 ЛПНП с применением **декстрана сульфата, развивались**

Изменение №5

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 данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно. Лечение препаратом Нолипрел® А форте пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки 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	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 применением высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.** **Кашель** На фоне терапии ингибитором АПФ может **отмечаться** сухой **упорный** кашель, 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. **Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-**

Изменение №5

отмене препарата. **Другие группы риска** У лиц с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадии) и больных инсулинзависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения концентрации калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под постоянным врачебным контролем. Больные артериальной гипертензией с ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны использоваться вместе с бета-адреноблокаторами. **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. Незначительное снижение концентрации гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких больных лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны	**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 плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечных артерий, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом. Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы 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 или в течение первых двух недель терапии. Иногда 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. **Пациенты пожилого возраста** Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и **содержание** калия в плазме крови. В начале терапии дозу

Изменение №5

проводиться регулярно. **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 сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ. **Аортальный 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 воможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома	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. **Пациенты с реноваскулярной гипертензией** Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно. Лечение препаратом Нолипрел® А форте пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и **содержание** калия в плазме крови. У некоторых пациентов может развиться

Изменение №5

неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»). ***Индапамид*** При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата. **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. раздел «Побочное	функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата. **Сердечная недостаточность** У **пациентов** с тяжелой сердечной недостаточностью (IV **функционального класса по классификации NYHA**) и пациентов с сахарным диабетом **1 типа** (опасность спонтанного увеличения **содержания** калия)—лечение должно начинаться с низкой дозы препарата 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. **Сахарный диабет** **В первый месяц терапии ингибиторами АПФ концентрация глюкозы в плазме крови должен тщательно отслеживаться у пациентов с сахарным диабетом и получающих лечение гипогликемическими препаратами для приема внутрь или инсулином.** **Этнические различия** **Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других**

Изменение №5

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: лиц пожилого возраста, истощенных пациентов или получающих сочетанную медикаментозную терапию, больных 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 больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств. 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	**рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.** **Анемия** Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у лиц, 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. **Хирургическое вмешательство/ Общая анестезия** **Проведение** общей анестезии **на фоне ингибиторов АПФ**, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, **обладающих антигипертензивным** действием. Рекомендуется **по возможности** прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе

Изменение №5

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 средств. **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**	периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ. **Аортальный или митральный стеноз / Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия** Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного 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 значительном повышении активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»). **Гиперкалиемия** **Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, возраст старше 70 лет, сахарный диабет,**

Изменение №5

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). В начале лечения диуретиком 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 неопасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться. **Фоточувствительность** На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приёма препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.	**некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид и др.), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, 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). 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. Если необходим одновременный прием указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля**

Изменение №5

Спортсмены Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.	**содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).** ***Индапамид*** **Печеночная энцефалопатия** При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата. **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 пациентам с циррозом печени и **пациентам** пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»). **Содержание ионов калия в плазме крови**

Изменение №5

	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 (**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 развития аритмий. К группе повышенного риска также относятся пациенты с **удлиненным** интервалом QT, **как** врожденным, **так и вызванным** действием лекарственных средств. 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 **содержания** ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии. При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. **Содержание ионов кальция в плазме**

Изменение №5

	крови Тиазидные и тиазидоподобные диуретики **могут** уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств. **Концентрация глюкозы в плазме крови** Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии. **Мочевая кислота** **При** повышении **концентрации** мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. **Диуретические средства и функция почек** Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (**концентрация** креатинина в плазме крови у взрослых ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). **У пожилых пациентов нормативный**

Изменение №5

	показатель концентрации креатинина в плазме крови должен быть скорректирован с учетом возраста, веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта: ***КК=(140 – возраст) х вес/0,814 х 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 и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность неопасна для пациентов с **исходно нормальной** функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться. **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 приёма препарата следует прекратить

Изменение №5

	лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей. **Спортсмены** Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.
ФОРМА ВЫПУСКА Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25мг. По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. *При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»:* По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14 и/или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30	**ФОРМА ВЫПУСКА** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25мг. По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14 или 30 таблеток) или по 3 флакона (по 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. *При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»:* По 14, **29*** или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону (по 14, **29*** или 30 таблеток) с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. *** Форма выпуска 29 таблеток**

Изменение №5

таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.	**представлена только при производстве на ООО «Сердикс»** 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 пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

Младший специалист по регистрации ЛС Комкова С.П.

Представительство акционерного общества НЗА 1050011684 «ЛАБОРАТОРИИ СЕРВЬЕ» Франция «LES LABORATOIRES SERVIER» * МОСКВА *