Инструкция

(информация для специалистов)

по медицинскому применению препарата

Нолипрел® А

Регистрационный номер:

Торговое (патентованное) название препарата: Нолипрел® А

МНН или группировочное название: Периндоприла аргинин+индапамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит *активных веществ* периндоприла аргинина - 2,5 мг, что соответствует 1.6975 мг периндоприла и индапамида 0,625 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный безводный, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), глицерол, гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е171).

ОПИСАНИЕ

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

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

Код АТХ : С09ВА04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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

Комбинация *периндоприла* и *индапамида* усиливает действие каждого из них.

Нолипрел А оказывает дозозависимое гипотензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое артериальное давление (АД) в положении «лежа» и «стоя».

Действие препарата продолжается 24 часа. Терапевтический эффект наступает менее,

чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Нолипрел А 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 низкой (ЛПНП) плотности, триглицериды).

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

На фоне применения периндоприла отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя». Отмена препарата не приводит к повышению АД.

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.

Периндоприл нормализует работу сердца, 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 регионарного 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.

Гипотензивное действие проявляется в дозах, практически не вызывающих диуретического эффекта.

Индапамид, снижает гиперреактивность сосудов по отношению к адреналину.

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

Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца.

Фармакокинетика

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

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65-70 %.

Приблизительно 20 % общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови меньше 30 % и зависит от концентрации периндоприла в крови.

Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого «эффективный» период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 25 часов. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом, равновесное состояние достигается через 4 суток.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3-5 часов.

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, так что изменения дозы препарата не требуется.

Периндоприл проникает через плаценту.

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 19 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

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 Нолипрел А 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 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).

Беременность и период кормления грудью

Препарат не следует применять в I триместре беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел А следует немедленно прекратить прием препарата 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 приём препарата не приводил к порокам развития, связанным с фетотоксичностью.

Нолипрел А 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 образования костного вещества 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 во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек.

Период лактации

Нолипрел А противопоказан в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи, по 1 таблетке препарата Нолипрел А 1 раз в сутки. Если через месяц после начала терапии желаемый гипотензивный эффект не был достигнут, дозу препарата можно удвоить до дозировки 5 мг +1,25 мг (выпускается компанией под торговым названием Нолипрел А форте).

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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 А составляет 1 таблетка в сутки.

Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин., коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный 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 А не следует назначать детям и подросткам 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 А 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), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: сухость во рту, тошнота, снижение аппетита, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушения вкуса, запор.

Редко: ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха.

Очень редко: панкреатит.

У пациентов с печеночной недостаточностью возможно развитие печеночной энцефалопатии.

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. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

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

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Нечасто: реакции повышенной чувствительности, в основном, в виде дерматологических реакций у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям, геморрагическая сыпь, высыпания на коже, макулопапулярная сыпь, обострение системной красной волчанки.

Очень редко: ангионевротический отек (отек Квинке), реакции фоточувствительности.

Со стороны нервной системы

Нечасто: парестезии, головная боль, астения, нарушение сна, лабильность настроения, головокружение.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто: спазмы мышц.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы

Очень редко:

- Тромбоцитопения, лейкопения, 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»).

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 преходящая.

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» 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

Нолипрел А

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»).

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 гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Сочетание препаратов, требующее внимания

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

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление гипотензивного эффекта.

Периндоприл

Комбинации, не рекомендуемые к применению

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 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 препаратов, 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 препаратов, 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 артериальной гипотензии.

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, 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, соталол, гидрохинидин); некоторыми нейролептиками (пимозид, тиоридазин); другими препаратами, такими как цизаприд. Следует избегать развития гипокалиемии и, при необходимости, проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль 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 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 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 воды и ионов натрия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нолипрел А

Применение препарата Нолипрел А 2,5 мг + 0,625 мг, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, 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 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. 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 пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания», «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, особенного 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 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.

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 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-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 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 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 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 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 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 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 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 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.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или механическими устройствами.

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625мг.

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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Специальных условий хранения не требуется.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

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

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

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

«Лаборатории Сервье Индастри»:
905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция
905, route de Saran, 45520 Gidy, France

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».

И.О. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Менеджер по регистрации
лекарственных средств
представительства
АО «Лаборатории Сервье» И.С. Колотушкина.

Инструкция

(информация для пациентов)

по медицинскому применению препарата

Нолипрел® А

Перед применением препарата необходимо внимательно прочитать данную инструкцию и хранить в период проведения лечения, т.к. может возникнуть необходимость прочитать ее еще раз.

При возникновении каких-либо вопросов и сомнений следует консультироваться с лечащим врачом.

Препарат может применяться только по назначению врача, поэтому нельзя рекомендовать его самостоятельно другим больным.

Регистрационный номер:

Торговое (патентованное) название препарата: Нолипрел® А

МНН или группировочное название: Периндоприла аргинин+индапамид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка содержит *активных веществ* периндоприла аргинина - 2,5 мг, что соответствует 1,6975 мг периндоприла и индапамида 0,625 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат, мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный безводный, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), глицерол, гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е171).

ОПИСАНИЕ

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

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

Код АТХ : C09BA04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

Комбинация *периндоприла* и *индапамида* усиливает действие каждого из них.

Действие препарата продолжается 24 часа. Терапевтический эффект наступает менее, чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эссенциальная артериальная гипертензия.

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.

Нолипрел А не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ КАКИХ-ЛИБО СОМНЕНИЙ СЛЕДУЕТ ОБРАТИТЬСЯ К ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ.

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 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).

Беременность и период кормления грудью

Препарат не следует применять в I триместре беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел А следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Нолипрел А противопоказан во II и III триместре беременности (см. раздел «Противопоказания»).

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

Период лактации

Нолипрел А противопоказан в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи, по 1 таблетке препарата Нолипрел А 1 раз в сутки. Если через месяц после начала терапии желаемый

гипотензивный эффект не был достигнут, дозу препарата можно удвоить до дозировки 5 мг +1.25 мг (выпускается компанией под торговым названием Нолипрел А форте).

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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 А составляет 1 таблетка в сутки.

Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин., коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль уровня креатинина и калия в плазме крови.

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

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Дети и подростки

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

НЕОБХОДИМО СТРОГО СЛЕДОВАТЬ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: сухость во рту, тошнота, снижение аппетита, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушения вкуса, запор.

Редко: ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха.

Очень редко: панкреатит.

У пациентов с печеночной недостаточностью возможно развитие печеночной энцефалопатии.

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. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

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

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Нечасто: реакции повышенной чувствительности, в основном, в виде дерматологических реакций у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям, геморрагическая сыпь, высыпания на коже, макулопапулярная сыпь, обострение системной красной волчанки.

Очень редко: ангионевротический отек (отек Квинке), реакции фоточувствительности.

Со стороны нервной системы

***Нечасто*:** парестезии, головная боль, астения, нарушение сна, лабильность настроения, головокружение.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечасто: спазмы мышц.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы

Очень редко:

- Тромбоцитопения, лейкопения, 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»).

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 преходящая.

Редко: гиперкальциемия.

ПРИ РАЗВИТИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НЕОБХОДИМО ПОСТАВИТЬ В ИЗВЕСТНОСТЬ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА.

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» 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

ВО ИЗБЕЖАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ ДОЛЖЕН БЫТЬ ПРОИНФОРМИРОВАН ОБО ВСЕХ ПРИНИМАЕМЫХ ПАЦИЕНТОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ.

Нолипрел А

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»).

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 гипотензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Сочетание препаратов, требующее внимания

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

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление гипотензивного эффекта.

Периндоприл

Комбинации, не рекомендуемые к применению

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 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 препаратов, 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 препаратов, 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 артериальной гипотензии.

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт»: следует соблюдать осторожность при совместном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа «пируэт», например, антиаритмическими препаратами (хинидин, соталол, гидрохинидин); некоторыми нейролептиками (пимозид, тиоридазин); другими препаратами, такими как цизаприд. Следует избегать развития гипокалиемии и, при необходимости, проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль 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 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 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 воды и ионов натрия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нолипрел А

Применение препарата Нолипрел А 2,5 мг + 0,625 мг, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, 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 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). Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови.

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. 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 пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания», «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, особенного 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.

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.

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.

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 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.

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-ангиотензин-альдостерон», особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови, 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.

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.

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

Лечение препаратом Нолипрел А 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 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.

Незначительное снижение концентрации гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. Лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны 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 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 и на фоне приема препарата следует контролировать содержание ионов натрия в плазме крови. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста (см. раздел «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: лиц пожилого возраста, истощенных пациентов или получающих сочетанную медикаментозную терапию, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. 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.

Необходим 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. 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 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).

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.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность управлять автомобилем или механическими устройствами.

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 0,625 мг.

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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Специальных условий хранения не требуется.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

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

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

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

«Лаборатории Сервье Индастри»:
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».

И.О. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Менеджер по регистрации
лекарственных средств
представительства
АО «Лаборатории Сервье» И.С. Колотушкина.