МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нолипрел® А

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

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

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 190312 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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).	**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 **74,455 мг**, магния стеарат **0,45 мг**, мальтодекстрин **9 мг**, кремния диоксид коллоидный безводный **0,27 мг,** карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) **2,7 мг.** *Оболочка пленочная:* макрогол 6000 **0,087 мг,** премикс для пленочной оболочки белого цвета SEPIFILM 37781 RBC (глицерол **4,5 %,** гипромеллоза **74,8 %,** макрогол 6000 **1,8 %,** магния стеарат **4,5 %,** титана диоксид (Е 171) **14,4 %) 2,913 мг.**
Фармакодинамика Нолипрел А - комбинированный препарат, содержащий периндоприл аргинин (ингибитор-ангиотензинпревращающего	**Фармакодинамика** Нолипрел® А – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид.

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	Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов. ***Механизм действия*** ***Нолипрел® А*** Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них. ***Периндоприл*** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл: - снижает секрецию альдостерона; - по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови; - при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием

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 рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

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

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

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению 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

Нолипрел® А 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

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, 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 (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой (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

холестерина, ЛПНП и ЛПВП; на углеводный обмен (в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом). Способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца.	**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 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 %). **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.** **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.** ***Периндоприл*** Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ. Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов, как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови. Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

	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).
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Эссенциальная артериальная гипертензия.	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Эссенциальная гипертензия. **У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний.**
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*	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи. *Эссенциальная гипертензия* По 1 таблетке препарата Нолипрел® А 1 раз в сутки. По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения

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.	комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А сразу после монотерапии. ***У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний.*** **По 1 таблетке Нолипрел® А 1 раз в сутки. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы до 2 таблеток Нолипрел® А 1 раз в сутки (или по 1 таблетке Нолипрел® А форте 1 раз в сутки).** *Пациенты пожилого возраста* Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД. *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) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А. Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

	Печеночная недостаточность (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «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 до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.
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	**Беременность и период кормления грудью** Препарат противопоказан при беременности. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию. Не следует применять препарат Нолипрел® А в I триместре беременности. Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности свидетельствуют, что приём ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития

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.	плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя. 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 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 во время II или III триместра беременности, рекомендуется 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 контролем. *Период лактации* Нолипрел® А 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.**
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	**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

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**	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. **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 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**

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»).	***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 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

- 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.	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. 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 недостаточности. ***Редко:*** гиперкальциемия. ***Неуточненной частоты:*** - **Увеличение QT интервала на ЭКГ (ср. 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 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).**

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.	***ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*** **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**

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**	**(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:** снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов). **Другие гипотензивные средства**: возможно усиление **антигипертензивного** эффекта. *Периндоприл* **Комбинации, не рекомендуемые к применению**

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).**	**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. Сочетание препаратов, требующее особого внимания **Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин:** 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	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:** 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 (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомлекс, 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

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. <u>Сочетание препаратов, требующее внимания</u> **Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приёма диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития	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 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

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.	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. <u>Сочетание препаратов, требующее внимания</u> **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 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.
Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция **При производстве в «Лаборатории Сервье Индастри», Франция** **«Лаборатории Сервье»:** 22, ул. Гарнье, 92200 Нейи-сюр-Сен, Франция 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, France **«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». **Представительство АО «Лаборатории Сервье»:** 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3 Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701	**Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция** **При производстве «Лаборатории Сервье Индастри», Франция** **«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». **Представительство АО «Лаборатории Сервье»:** 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3 Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701 **При расфасовке (упаковке)/ производстве на ООО «Сердикс», Россия**

При расфасовке (упаковке)/ производстве на ООО «Сердикс», Россия **«Лаборатории Сервье»:** 22, ул. Гарнье, 92200 Нейи-сюр-Сен, Франция 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, France **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»-аффилированная компания Сервье. *По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».* **Представительство АО «Лаборатории Сервье»:** 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3 Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701	**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»-аффилированная компания Сервье. *По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».* **Представительство АО «Лаборатории Сервье»:** 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3 Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Менеджер по регистрации лекарственных средств — И.С. Колотушкина