

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нолипрел А Би-форте, 2,5 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид + периндоприл.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг индапамида и 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,79 мг основания периндоприла).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 142,66 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нолипрел А Би-форте показан к применению у взрослых.

Препарат Нолипрел А Би-форте предназначен для лечения эссенциальной гипертензии у пациентов, которым требуется терапия индапамидом в дозе 2,5 мг и периндоприлом в дозе 10 мг.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1 таблетке лекарственного препарата Нолипрел А Би-форте 1 раз в сутки.

Препарат Нолипрел А Би-форте следует назначать после ранее проведенного подбора доз отдельных компонентов. Препарат Нолипрел А Би-форте не должен применяться для стартовой терапии артериальной гипертензии у пациентов, ранее не получавших гипотензивные лекарственные препараты.

Если потребуются изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния

пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4)

У пациентов пожилого возраста клиренс креатинина (КК) рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. Препарат может назначаться пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек, при этом следует контролировать степень снижения артериального давления (АД).

Пациенты с нарушением функции почек (см. разделы 4.3 и 4.4)

Лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте противопоказан пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (КК ниже 60 мл/мин).

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

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2)

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

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте не следует применять у детей и подростков до 18 лет ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

Индапамид

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонамидам.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.

- Совместное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» нецелесообразно (см. раздел 4.5).
- Период грудного вскармливания (см раздел 4.6).

Периндоприл

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема других ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и период грудного вскармливания (см раздел 4.6).
- Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4).
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Нолипрел А Би-форте нельзя принимать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

Нолипрел А Би-форте

- Гиперчувствительность к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия и др.), сопутствующее применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов, или прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами алискирена у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов без диабетической нефропатии, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, ингибиторами неприлизина (см. раздел 4.5.), препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), сердечными гликозидами, лекарственными препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (II-IV функционального класса по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст, проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), состояние после трансплантации почки, хирургическое вмешательство/анестезия, стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, атеросклероз, представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения), спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме, гиперкалиемию, гипонатриемию, отягощенный аллергологический анамнез, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Общее для индапамида и периндоприла

Препараты лития

Совместное применение комбинации индапамида и периндоприла с препаратами лития обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Нарушение функции почек

Терапия препаратом Нолипрел А Би-форте противопоказана пациентам с умеренным и

тяжелым нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов.

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

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

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии, в частности, у пациентов со стенозом почечной артерии. Поэтому необходимо проведение систематической оценки симптомов обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение изотонического солевого раствора.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы, либо применять только один из компонентов препарата.

Содержание калия

Комбинированное применение индапамида и периндоприла не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения любого гипотензивного препарата в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль концентрации калия в плазме крови.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел 4.8). В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс

Концентрация ионов натрия в плазме крови

Концентрацию ионов натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Снижение концентрации ионов натрия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы 4.8 и 4.9). Лечение любыми диуретиками может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

Концентрация ионов калия в плазме крови

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

Необходимо предупреждать риск снижения концентрации ионов калия (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени с

отеками и асцитом, ишемической болезнью ~~сердца, сердечной недостаточностью.~~

Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития нарушений ритма.

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

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

При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция. Гипокалиемия, связанная с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентна к лечению до тех пор, пока уровень магния в сыворотке крови не будет скорректирован.

Концентрация ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженное повышение концентрации ионов кальция может быть связано с недиагностированным гиперпаратиреозом. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Уровень магния в плазме крови:

На фоне применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, включая индапамид, отмечалось увеличение выделения магния с мочой, что может стать причиной развития гипомagneмии (см. разделы 4.5 и 4.8).

Концентрация глюкозы в крови

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

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови имеется тенденция к увеличению частоты возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек

(концентрация креатинина у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

У пожилых пациентов уровень креатинина в плазме крови должен оцениваться с учетом возраста, веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

Клиренс креатинина (КК) = (140 – возраст) × вес/0,814 × концентрация креатинина в плазме крови,

где: возраст – возраст пациента в годах, вес – масса тела в кг, концентрация креатинина – концентрация креатинина в плазме крови в мкмоль/л.

Формула подходит для мужчин пожилого возраста; для женщин пожилого возраста следует умножить результат на коэффициент 0,85.

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

Спортсмены

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

Хориоидальный выпот, острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамид и его производные могут вызывать развитие идиосинкразической реакции, приводящей к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, преходящей миопии и острой вторичной закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах с острым началом и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. В первую очередь терапия заключается в максимально быстрой отмене препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Периндоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижении функции почек (включая острую почечную недостаточность) при совместном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). Если двойная блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим наблюдением специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД.

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 4.5).

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

Не рекомендуется совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5).

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без сопутствующих факторов риска нейтропения возникает редко. С крайней осторожностью следует применять периндоприл на фоне системных заболеваний соединительной ткани, а также, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) (см. разделы 4.5 и 4.8). Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Незначительное снижение гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем

он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне применения ингибитора АПФ возрастает риск развития гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска (см. раздел 4.3). Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

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

Применение лекарственного препарата Нолипрел А Би-форте не показано пациентам с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии, так как у таких пациентов терапию следует начинать в условиях стационара с более низких доз комбинации индапамида и периндоприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием периндоприла должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то он обычно проходит самостоятельно, при этом в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные средства.

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

дыхательных путей.

Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел 4.3).

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

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.5). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.5).

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) (см. раздел 4.5). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии ~~длительных, угрожающих жизни~~ анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, у пациентов, которым необходимо как применение ингибиторов АПФ, так и проведение процедуры десенсибилизации, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее, чем за 24 часа до начала процедуры.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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

Первичный гиперальдостеронизм

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

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может отмечаться сухой упорный кашель, который исчезает после отмены препарата. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, возможно продолжение приема препарата.

Дети

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

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

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии, застойной сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

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

Пожилый возраст

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

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз препарата.

Сердечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность

Пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA) применение препарата Нолипрел А Би-форте не показано, так как у таких пациентов терапия должна начинаться с более низких доз комбинации индапамида и периндоприла и под тщательным врачебным контролем.

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

Пациенты с сахарным диабетом

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

Необходимо тщательно контролировать уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших пероральные сахароснижающие препараты или инсулин, а именно в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ (см. раздел 4.5).

Этнические различия

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

Хирургическое вмешательство, анестезия

Применение ингибиторов АПФ может привести к артериальной гипотензии, особенно при совместном применении средств для анестезии, обладающих антигипертензивным действием.

Поэтому рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, таких как периндоприл, за сутки до хирургического вмешательства.

Стеноз аортального или митрального клапанов/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или при значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует прекратить прием ингибитора АПФ и находиться под соответствующим ситуации наблюдением врача (см. раздел 4.8).

Гиперкалиемиия

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

Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемиия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при этом следует контролировать уровень калия в сыворотке и функцию почек.

Если необходимо совместное применение указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания концентрации ионов калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Содержание натрия

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

практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общее для индапамида и периндоприла

Совместное применение не рекомендуется

Препараты лития

При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и связанных с этим токсических эффектах. Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует регулярно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел 4.4).

Совместное применение требует особой осторожности

Баклофен

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

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

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

Совместное применение требует внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)

Препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Индапамид

Совместное применение требует особой осторожности

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

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

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, дронедаарон);
- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин); ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагредид);
- противорвотные средства (ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд, домперидон);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);

- прочие: пентамидин, дифеманил, винкамин ~~при внутривенном введении~~, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропופол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

Следует проводить профилактику гипокалиемии и, при необходимости, ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и/или гипوماгнемия предрасполагают к развитию токсического действия сердечных гликозидов. Рекомендуются контролировать содержание калия и магния в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Аллопуринол

При совместном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

Совместное применение требует внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Такое сочетание обосновано у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (в частности, у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо совместное применение индапамида и указанных выше калийсберегающих диуретиков, следует проводить контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно «петлевых», при совместном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин

и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Кальций (соли)

При совместном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении)

Уменьшение антигипертензивного эффекта (задержка соли и воды на фоне применения кортикостероидов).

Периндоприл

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.4).

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

линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, ~~витаглиптином~~ может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

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

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

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3).

Экстракорпоральная терапия

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых), или аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата,

противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Совместное применение не рекомендуется

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности тела), повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4).

Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II

По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, в случае одновременного применения ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4).

Эстрамустин

Совместное применение может привести к повышению риска развития побочных эффектов, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

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

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

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если, тем не менее, совместное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны далее по тексту (см. в подразделе «Совместное применение требует особой осторожности»).

Совместное применение требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, пероральные сахароснижающие препараты) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель совместной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов с гиповолемией или сниженной концентрацией солей на фоне терапии диуретиками, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае застойной сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При терапии хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$ и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

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

Совместное применение требует внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры

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

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды и прокаинамид

Совместное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении (см. раздел 4.4).

Средства для анестезии

Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект ряда средств для общей анестезии (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте противопоказан при беременности.

Лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте противопоказан в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Беременность

Индапамид

Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызвать гиповолемию у матери, а также снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического воздействия на репродуктивную функцию.

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

Периндоприл

В настоящий момент нет убедительных эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, однако некоторое увеличение риска нарушений развития плода исключить нельзя. Пациенткам, планирующим беременность, следует отменить лекарственный препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности, если только терапия ингибиторами АПФ не является необходимой. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.

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

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

Младенцы, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны быть тщательно обследованы на предмет гипотензии (см. раздел 4.4).

Лактация

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

Индапамид

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его

метаболитов с грудным молоком.

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

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

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

Индапамид противопоказан в период грудного вскармливания.

Периндоприл

Ввиду отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендован, предпочтительнее применять другие препараты с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

Фертильность

Общее для индапамида и периндоприла

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность у крыс обоего пола. Предположительно, влияние на фертильность у человека отсутствует.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему «ренин-ангиотензин-альдостерон» (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 6 % пациентов на фоне применения лекарственного препарата Нолипрел А Би-форте было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия менее 3,4 ммоль/л).

Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись:

- для индапамида: гипокалиемия, реакции гиперчувствительности, в основном кожные, у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям, и макуло-папулезная сыпь;
- для периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазм мышц и астения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, наблюдавшихся во время клинических исследований и/или при постмаркетинговом наблюдении, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринит	-	Очень редко
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	-	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	Очень редко	-
	Панцитопения	-	Очень редко
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Гемолитическая	Очень редко	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	анемия		
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (реакции, в основном кожные, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	Часто	-
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемиия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто	Нечасто*
	Гипохлоремия	Редко	-
	Гипомагниемия	Редко	-
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Гипокалиемия	Часто	-
Психические нарушения	Лабильность настроения	-	Нечасто
	Депрессия	-	Нечасто*
	Нарушение сна	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто
	Парестезия	Редко	Часто

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	Дисгевзия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3 и 4.4)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Частота неизвестна	Часто
	Миопия (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	Частота неизвестна	-
	Острая закротоугольная глаукома	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Редко	Часто
	Звон в ушах	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Стенокардия (см.	-	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	раздел 4.4)		
	Нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (см. разделы 4.4 и 4.5)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия и связанные с этим симптомы (см. раздел 4.4)	Очень редко	Часто
	Васкулит	-	Нечасто*
	Приливы	-	Редко*
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Кашель (см. раздел 4.4)	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто

MedDRA Классы и системы органов грудной клетки и средостения	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	-	Часто
	Запор	Редко	Часто
	Диарея	-	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Тошнота	Редко	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	-	Часто
	Кожная сыпь	-	Часто
	Макуло-папулезная сыпь	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отёк (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	Обострение псориаза	-	Редко*
	Многоформная эритема	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивенса- Джонсона	Очень редко	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Спазм мышц	Частота неизвестна	Часто
	Возможно ухудшение уже имеющейся системной красной волчанки	Частота неизвестна	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	Частота неизвестна	Нечасто*
	Мышечная слабость	Частота неизвестна	-
	Рабдомиолиз	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Очень редко	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
	Анурия/олигурия	-	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	-	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Редко	-
	Повышение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто*
	Гипербилирубинемия	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Повышение концентрации глюкозы в крови	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	Частота неизвестна	-
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4 и 4.5)	Частота неизвестна	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*

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

Описание отдельных нежелательных реакций:

Во время исследований II и III фазы, сравнивающих индапамид в дозировке 1,5 и 2,5 мг по концентрации калия в плазме крови, был установлен дозозависимый эффект индапамида:

- индапамид 1,5 мг: концентрация калия в плазме крови $<3,4$ ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов, $<3,2$ ммоль/л — у 4 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л.

- индапамид 2,5 мг: концентрация калия в плазме крови $<3,4$ ммоль/л наблюдалась у 25 % пациентов, $<3,2$ ммоль/л — у 10 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составило 0,41 ммоль/л.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения:

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Тел.: +374 (60) 83 00 73, +374 (10) 23 08 96, +374 (10) 23 16 82

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05,
+374 (96) 22 05 05

Эл. почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am
<http://pharm.am>

Республика Беларусь:

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 231 85 14

Факс: +375 (17) 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rceth@rceth.by, rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан:

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика:

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. почта: dlsmi@pharm.kg

<http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятным симптомом передозировки является артериальная гипотензия,

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

Лечение

Первые меры, которые необходимо предпринять, состоят в быстром выведении принятого препарата: промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях специализированного центра.

В случае выраженного снижения АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами.

При необходимости может быть выполнено восполнение объема жидкости путем внутривенной инфузии изотонического солевого раствора (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия) или любым другим способом восполнения объема жидкости. Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ и диуретики.

Код АТХ: C09BA04

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

Механизм действия

Нолипрел А Би-форте

Комбинация индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Индапамид

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

ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая артериальное давление.

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 рефлексной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

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

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

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивное действие

Нолипрел А Би-форте

Лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД как в положении «стоя», так и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Лекарственный препарат Нолипрел А Би-форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на

метаболизм липидов (общий холестерин, ~~холестерин~~ ~~липопротеинов~~ ~~высокой~~ плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды).

Доказано влияние применения комбинации индапамида и периндоприла на ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию индапамидом 0,625 мг/периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы индапамида до 2,5 мг и периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина), или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе индапамид+периндоприл по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении индапамида 2,5 мг/периндоприла эрбумина 8 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии индапамидом и периндоприлом по сравнению с эналаприлом.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает степень ГЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом).

Периндоприл

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

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

Совместное применение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и

тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Клиническая эффективность и безопасность

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети

Отсутствуют данные о применении Нолипрел А Би-форте у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Нолипрел А Би-форме

Совместное применение индапамида и периндоприла не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с их отдельным применением.

Индапамид

Абсорбция

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

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

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 79 %.

Биотрансформация и элиминация

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

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика не изменяется.

Периндоприл

Абсорбция и биодоступность

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

Распределение

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, зависит от концентрации периндоприла и составляет около 20 %.

Биотрансформация

Периндоприл представляет собой пролекарство. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного периндоприлата образуются еще 5

метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3-4 часов.

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушение функции почек

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

Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз печени

Фармакокинетика периндоприла у пациентов с циррозом печени носит измененный характер: печеночный клиренс исходной молекулы снижен в два раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

5.3 Данные доклинической безопасности

Комбинация индапамида и периндоприла обладает несколько большей токсичностью, чем ее компоненты. Почечные проявления, по-видимому, не усиливаются у крыс. Однако комбинация вызывает желудочно-кишечную токсичность у собак, а токсическое воздействие на беременных самок, по-видимому, усиливается у крыс (по сравнению с периндоприлом) без тератогенного эффекта.

Тем не менее, эти побочные эффекты проявляются при уровнях доз, значительно превышающих используемые терапевтические дозы.

Для индапамида:

Самые высокие дозы (в 40-8000 раз превышающие терапевтическую дозу), вводимые перорально различным видам животных, показали усиление мочегонных свойств

индапамида. Основные симптомы отравления, ~~такие как брадикардия и периферическая~~ вазодилатация, во время исследований острой токсичности индапамида, вводимого внутривенно или внутривенно, были связаны с фармакологическим действием индапамида.

Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксического или тератогенного действия, фертильность не нарушалась.

Исследования показали отрицательный результат в отношении мутагенных и канцерогенных свойств индапамида.

Для периндоприла:

В исследованиях хронической пероральной токсичности (у крыс и обезьян) органом-мишенью являются почки, причем повреждения носят обратимый характер.

В исследованиях *in vitro* или *in vivo* мутагенных свойств не наблюдалось.

Исследования репродуктивной токсичности (у крыс, мышей, кроликов и обезьян) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента как класс имеют неблагоприятное воздействие на поздних стадиях развития плода, приводя к гибели плода и врожденным последствиям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и увеличение пери- и постнатальной смертности. Фертильность не нарушалась ни у самцов, ни у самок крыс.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенных свойств не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Мальтодекстрин

Кремния диоксид коллоидный безводный

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Оболочка пленочная:

Глицерол

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Магния стеарат

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия:

По 29 или 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 29 или 30 таблеток) с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона (по 30 таблеток) с равным количеством листков-вкладышей в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

При производстве на «Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд», Ирландия:

По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 30 таблеток) с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Лаборатории Сервье»/Les Laboratoires Servier

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франция/50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

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

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

Адрес: 0002, г. Ереван, улица Амиряна, 15, магазин 100, Кентрон

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. почта: mariam.antonyan@servier.com

Республика Беларусь

Представительство УАО «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в
Республике Беларусь

Адрес: 220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70, оф. 303

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Казахстан и Кыргызская республика

ТОО «Сервье Казахстан»

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык, 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001806)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

13.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.10.2023 № 19500
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0030)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нолипрел А Би-форте доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.