

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
(информация для специалистов)

1. НАЗВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА

НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ, таблетка, покрытая пленочной оболочкой

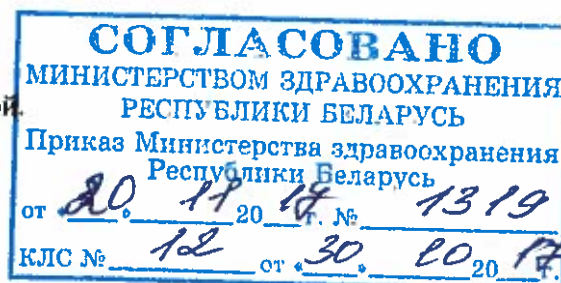
2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 6,79 мг периндоприла, что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина и 2,5 мг индапамида.

Вспомогательное вещество с известным эффектом: лактозы моногидрат
Полный перечень вспомогательных веществ, см. раздел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой.
Круглая белая таблетка, покрытая пленочной оболочкой.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтические показания

НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ назначают в качестве заместительной терапии для лечения первичной артериальной гипертензии у пациентов, контроль давления у которых производится посредством комбинированной терапии с применением периндоприла и индапамида в тех же дозах.

4.2 Режим дозирования и способ приема

Режим дозирования

Принимать по одной таблетке НОЛИПРЕЛА А БИ-ФОРТЕ в день, желательно утром перед едой.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (см. раздел 4.4)

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны корректироваться с учетом возраста, веса и пола. Препарат может назначаться пожилым пациентам, если почечная функция находится в норме и после оценки реакции артериального давления.

Почечная недостаточность (см. раздел 4.4)

Если у пациента имеется тяжелая или умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), то прием препарата противопоказан.

Обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

Нарушение функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2)

Если у пациента имеется тяжелое нарушение функции печени, то прием препарата противопоказан. Для пациентов с умеренным нарушением функции печени корректировки дозы не требуется.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность лекарственного средства НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ, 10 мг/2,5 мг, у детей и подростков не установлена. Данные отсутствуют. Детям и подросткам не следует принимать НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ, 10 мг/2,5 мг.

Способ приема

Для приема внутрь.

4.3 Противопоказания

Связанные с периндоприлом:

- Повышенная чувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ
- В анамнезе ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с приемом ингибитора АПФ
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- Второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4. и 4.6)
- Комбинированный прием НОЛИПРЕЛА А БИ-ФОРТЕ с Алискирен-содержащими препаратами пациентами, страдающими сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

Связанные с индапамидом:

- Повышенная чувствительность к индапамиду или любому другому препарату из группы сульфаниламидов
- Печеночная энцефалопатия
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Гипокалиемия
- Как правило, не рекомендуется комбинировать этот препарат с не-антиаритмическими средствами, вызывающими пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5).
- Кормление грудью (см. раздел 4.6)

Связанные с НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ:

- Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ
- Тяжелая или умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин)

В связи с недостаточностью терапевтического опыта, НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ не следует применять в следующих случаях:

- При проведении диализа
- У пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

4.4. Особые указания и правила предосторожности при приеме

Особые указания:

Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

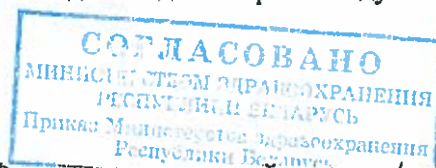
Литий:

Обычно сочетание лития и комбинации периндоприла с индапамидом не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Связанные с периндоприлом:

Нейтропения/агранулоцитоз:

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с функцией почек в норме и отсутствием других осложняющих факторов, нейтропения наступает редко. При приеме периндоприла крайнюю



осторожность следует соблюдать пациентам с коллагенозно-сосудистыми заболеваниями, пациентам, проходящим иммунодепрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности, при уже имеющихся нарушениях функции почек. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекции. В отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась безуспешной. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг подсчета лейкоцитов и инструктировать их о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., боли в горле, жар).

Повышенная чувствительность / ангионевротический отек:

Имеются редкие сообщения об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл. Эти реакции могут наступить в любой момент во время терапии. В таком случае прием периндоприла следует немедленно прекратить и провести необходимый мониторинг, чтобы убедиться в полном прекращении симптомов до выписки пациента. Обычно, в случаях, когда отек затрагивал только лицо и губы, он проходил без какого-либо лечения, хотя ангигистаминовые препараты помогали облегчить симптомы.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. Если отек также затрагивает язык, голосовую щель или гортань, которые с большой долей вероятности могут вызвать обструкцию дыхательных путей, то следует немедленно начать адаптированное лечение, которое может включать в себя подкожное введение раствора эпинефрина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или меры по обеспечению свободных дыхательных путей.

Имеются сообщения о том, что среди пациентов негроидной расы при приеме ингибиторов АПФ ангионевротический отек наступает чаще, чем среди пациентов другой расовой принадлежности.

Повышенный риск наступления ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ существует у пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

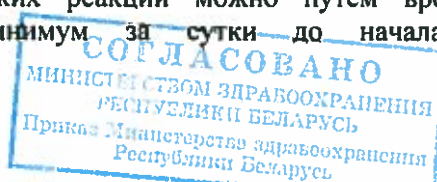
Имеются редкие сообщения об ангионевротическом отеке, затрагивающем ЖКТ, у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ. Эти пациенты жаловались на боли в животе (сопровождавшиеся тошнотой и рвотой, или без них), в некоторых случаях этому не предшествовал ангиоотек лица, а уровень С-1 эстеразы был в норме. Ангиоотек диагностировался с помощью процедур, включавших компьютерную томографию живота, либо при ультразвуковом обследовании, либо во время хирургической операции; симптомы проходили после прекращения приема ингибитора АПФ. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, с жалобами на боли в животе, ангионевротический отек, затрагивающий ЖКТ, должен включаться в дифференциальный диагноз.

Совместное применение с mTOR ингибиторами (например, с сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом):

Пациенты, принимающие одновременно mTOR ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), могут быть подвержены повышенному риску возникновения ангиотека (например, отек дыхательных путей и языка с или без дыхательной недостаточности) (см. раздел 4.5).

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизации:

Имеются отдельные сообщения о развитии стойких, угрожающих жизни анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых (пчелиным, осиным и т.п.). Ингибиторы АПФ должны с особой осторожностью назначаться пациентам, склонным к аллергическим реакциям и проходящим курс десенсибилизации, следует избегать их назначения пациентам, проходящим иммунотерапию аллергенами из яда насекомых. Тем не менее, если пациенту требуется и лечение ингибиторами АПФ, и десенсибилизация, то предотвратить наступление таких реакций можно путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ как минимум ~~за~~ ^{за} сутки до начала курса десенсибилизирующей терапии.



Анафилактикоидные реакции при аферезе ЛПНП:

В редких случаях у пациентов, получающих процедуры афереза ЛПНП с использованием декстрансульфата, при назначении ингибиторов АПФ отмечались случаи развития угрожающих жизни анафилактикоидных реакций. Избегать этих реакций удавалось путем временной отмены ингибитора АПФ каждый раз перед проведением афереза.

Пациенты, проходящие гемодиализ:

У некоторых пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопоточных мембран (напр., AN 69®) и одновременно получающих один из ингибиторов АПФ, были отмечены случаи развития анафилактикоидных реакций. Для таких пациентов следует рассмотреть возможность использования мембран другого типа или назначения гипотензивного препарата другого класса.

Калийсберегающие диуретики, калиевые соли:

Обычно комбинированный прием периндоприла с калийсберегающими диуретиками или калиевыми солями не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):

Есть данные о том, что комбинированный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения почечной функции (включая острую почечную недостаточность). В связи с этим, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного приема ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы считается абсолютно необходимой, то она должна проводиться под наблюдением специалиста и при тщательном частом мониторинге почечной функции, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны приниматься одновременно пациентами с диабетической нефропатией.

Беременность:

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается абсолютно необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное антигипертензивное лечение, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибитором АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения (см. разделы 4.3 и 4.6).

При кормлении грудью прием периндоприла не рекомендуется.

Связанные с индапамидом:

В случае нарушения функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать печеночную энцефалопатию. В этом случае прием диуретика следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность:

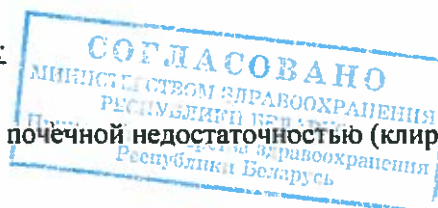
С тиазидными и тиазидоподобными диуретиками были отмечены случаи фоточувствительности (см. раздел 4.8). Если при лечении отмечена повышенная фоточувствительность, то прием препарата рекомендуется прекратить. Если повторное назначение диуретика признано необходимым, рекомендуется защищать кожу от солнца и искусственных UVA-лучей.

Предосторожности при приеме

Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

Почечная недостаточность:

Лечение противопоказано пациентам с тяжелой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 60 мл/мин).



Лечение следует прекратить, если у пациента, страдающего гипертензией и не имеющего видимых существующих поражений почек, в ходе анализа крови (почечный комплекс) была обнаружена недостаточность функции почек. Лечение может быть возобновлено либо в более низкой дозировке, либо только с одним из компонентов.

Обычное медицинское наблюдение этих пациентов будет включать частый мониторинг уровня калия и креатинина, в первый раз – после двух недель лечения, затем – раз в два месяца в период терапевтической стабильности. Почечная недостаточность, в основном, отмечалась у пациентов с острой сердечной недостаточностью или основной почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии.

Прием данного препарата обычно не рекомендуется пациентам с двусторонним стенозом почечной артерии или пациентам с одной функционирующей почкой.

Гипотензия, дефицит воды и электролитов в системах организма:

При пониженном содержании натрия, особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, существует риск внезапного падения артериального давления. Поэтому следует систематически проводить пробы на предмет обнаружения клинических признаков дефицита в организме воды и электролитов, который может возникнуть на фоне приступов поноса или рвоты. У этих пациентов следует проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме.

В случае выраженной гипотензии может понадобиться внутривенное вливание изотонического раствора.

Проходящая гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения. После восстановления удовлетворительного объема крови и артериального давления, лечение может быть возобновлено либо с более низкой дозой препарата, либо только с одним из его компонентов.

Уровень калия:

Сочетание периндоприла и индапамида не предотвращает наступления гипокалиемии, особенно у пациентов, страдающих диабетом, или у пациентов с почечной недостаточностью. Как при приеме любого гипотензивного препарата, содержащего диуретик, следует проводить регулярный мониторинг содержания калия в плазме.

Вспомогательные вещества:

Не следует назначать НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ пациентам с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Связанные с периндоприлом:

Кашель:

Прием ингибитора ангиотензин-преобразующего фермента может вызвать появление сухого кашля. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препарата, но исчезает при отмене препарата. Этот симптом может иметь ятрогенную этиологию. Если необходимость в приеме ингибитора ангиотензин-преобразующего фермента остается, то следует рассмотреть возможность продолжения лечения.

Дети и подростки:

Эффективность и переносимость периндоприла у детей и подростков, в моно- или в комбинированной терапии, пока не установлены.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, дефицита воды и электролитов и т. д.):

При значительной потере воды и электролитов (строгая бессолевая диета или длительное лечение диуретическими препаратами), особенно у больных с изначально низким артериальным давлением, при стенозе почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или циррозе печени, сопровождающемся отеками и асцитом, происходит выраженная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Следовательно, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при приеме ингибитора АПФ может привести к внезапному снижению артериального давления и/или повышению содержания креатинина в плазме крови, что свидетельствует о функциональной недостаточности

почек. Это наиболее вероятно при первом приеме препарата и в течение первых 2 недель лечения. В отдельных, хотя очень редких случаях, подобное расстройство развивается остро, и начало процесса трудно предугадать.

В таких случаях лечение следует возобновить с более низкой дозы, постепенно ее увеличивая.

Пожилые пациенты:

Перед началом лечения следует провести контроль функции почек и уровня калия. Во избежание внезапной гипотензии первоначальная доза препарата корректируется в зависимости от степени снижения артериального давления, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов.

Пациенты с установленным атеросклерозом:

Риск гипотензии существует у всех пациентов, но с особой осторожностью препарат следует применять у пациентов с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения. Их лечение следует начинать с низкой дозы.

Реноваскулярная гипертензия:

Лечение реноваскулярной гипертензии осуществляется путем реваскуляризации. Однако, применение ингибиторов ангиотензин-преобразующего фермента может быть благоприятным у пациентов с реноваскулярной гипертензией, ожидающих хирургического вмешательства, или при отсутствии возможности проведения операции.

Прием НОЛИПРЕЛА А БИ-ФОРТЕ не подходит пациентам с установленным стенозом почечной артерии или подозрением на него, так как лечение следовало бы начинать в больнице при более низкой дозе, чем одна доза НОЛИПРЕЛА А БИ-ФОРТЕ.

Другие группы риска:

У пациентов с выраженной острой сердечной недостаточностью (IV степени) и у пациентов с инсулинозависимым диабетом (тенденция к спонтанному повышению содержания калия), лечение НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ следует начинать с низких доз и проводить под постоянным контролем врача. Больные с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью не должны прекращать прием бета-блокаторов: ингибитор АПФ принимается дополнительно к бета-блокатору.

Пациенты с диабетом:

У пациентов, страдающих диабетом, уже принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, следует внимательно следить за уровнем гликемии, особенно, в первый месяц приема ингибитора АПФ.

Этническая принадлежность:

Как и у других ингибиторов АПФ, гипотензивная эффективность периндоприла у пациентов черной расы может быть ниже, чем у пациентов других рас. Возможно, причина этого состоит в том, что гипертензия у пациентов черной расы очень часто протекает на фоне низкого уровня содержания ренина.

Хирургическое вмешательство / анестезия:

Ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента могут спровоцировать падение артериального давления при проведении анестезии, особенно если используемый анестетик обладает гипотензивным действием.

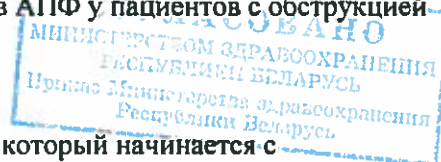
Поэтому прием ингибиторов АПФ пролонгированного действия, таких как периндоприл, следует, по возможности, прекратить за один день до хирургической операции.

Стеноз аорты или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия:

Следует проявлять осторожность при использовании ингибиторов АПФ у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Нарушение функции печени:

В редких случаях ингибиторы АПФ сопровождалась синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм этого синдрома пока не ясен. Пациенты, получающие ингибиторы



АПФ, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Гиперкалиемия:

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, такие как дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз, сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (напр., спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение калия в сыворотке (например, гепарина). Прием калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушенной функцией почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезную аритмию, иногда с летальным исходом. Если сопутствующее назначение периндоприла или вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием должен проводиться с осторожностью и при регулярном мониторинге содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Связанные с индапамидом:

Водный и электролитный баланс:

Содержание натрия:

До начала лечения необходимо провести оценку содержания натрия, в дальнейшем такие исследования должны проводиться регулярно. Прием любых диуретических препаратов может вызвать снижение уровня натрия, что может привести к ряду серьезных осложнений. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, именно поэтому необходимо проводить регулярный контроль. У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени контроль должен проводиться еще чаще (см. разделы 4.8. и 4.9).

Уровень калия:

Основная опасность при приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков заключается в дефиците калия и, соответственно, гипокалиемии. Учитывать риск снижения калия ниже допустимого уровня (< 3,4 ммоль/л) необходимо у лиц, входящих в группы повышенного риска, таких как пожилые пациенты или и/или пациенты с нарушенным или недостаточным питанием, независимо от того, принимают они один или несколько лекарственных препаратов, у пациентов с циррозом печени, который сопровождается отеками и асцитом, у пациентов с коронарной болезнью сердца и у пациентов с сердечной недостаточностью.

В таких случаях гипокалиемия усиливает токсичность сердечных гликозидов и увеличивает риск развития аритмий.

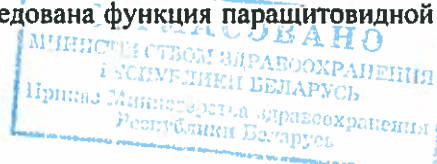
Пациенты с врожденным или ятрогенным увеличением интервала QT также представляют собой группу риска. Гипокалиемия, как и брадикардия, является фактором риска для развития серьезных нарушений сердечного ритма, в особенности пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которые могут привести к летальному исходу.

В любом случае следует как можно чаще проверять уровень содержания калия. Первое измерение содержания калия в плазме следует провести в течение первой недели после начала лечения.

В случае снижения уровня калия, необходимо провести коррекцию дозы.

Уровень кальция:

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны уменьшать выведение кальция с мочой, что приводит к временному и незначительному увеличению концентрации кальция в крови. Выраженное повышение уровня кальция может быть связано с недиагностированным гиперпаратиреозом. В этом случае лечение следует прекратить до тех пор, пока не будет исследована функция паращитовидной железы.



Содержание глюкозы в крови:

У больных с сахарным диабетом необходимо постоянно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно, если одновременно понижено содержание калия.

Мочевая кислота:

Больные с высоким содержанием мочевой кислоты в крови могут быть предрасположены к развитию подагры.

Почечная функция и диуретики:

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики максимально эффективны в тех случаях, когда почечная функция находится в норме или лишь незначительно снижена (содержание креатинина ниже приблизительного значения в 25 мг/л, т.е. 220 мкмоль/л для взрослого пациента).

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны корректироваться с учетом возраста, веса и пола по формуле Кокрофта:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / 0,814 \times \text{уровень креатинина в плазме}$$

где: возраст выражен в годах

масса тела - в килограммах

уровень креатинина в плазме - в микромолях на литр

Эта формула рассчитана на пожилого пациента мужского пола и для адаптации к женщине результат следует умножить на 0,85.

В начале лечения прием диуретиков может привести к потере воды и натрия, что, в свою очередь, приводит к гиповолемии. Гиповолемия вызывает снижение клубочковой фильтрации. Она может сопровождаться увеличением содержания креатинина и мочевины в крови. Эта недостаточность функции почек является временной и не вызывает нежелательных последствий у пациентов с нормальной функцией почек, однако, в случае уже имеющихся нарушений почечная недостаточность может усилиться.

Спортсмены:

Спортсмены должны знать, что данный препарат содержит активное вещество, которое может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Острая миопия и острая вторичная закрытоугольная глаукома:

Препараты, содержащие сульфаниламиды или их производные могут привести к идиосинкразии, что в свою очередь может привести к транзиторной близорукости и острой закрытоугольной глаукоме. Острая закрытоугольная глаукома может вызвать полную потерю зрения. В этом случае лечение следует прекратить. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, то необходимо медикаментозное или хирургическое вмешательство. Пациенты с аллергией на сульфаниламиды или пенициллин в анамнезе могут обладать повышенным фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы.

4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

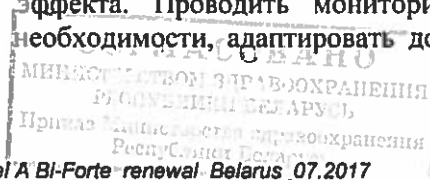
Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

Нерекомендуемые комбинации:

Литий: при комбинированном приеме лития и ингибиторов АПФ были отмечены случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и случаи токсичности. Сопутствующий прием тиазидных диуретиков может повысить риск токсичности лития и усилить риск его токсичности, уже повышенный при приеме ингибиторов АПФ. Комбинированный прием периндоприла и лития не рекомендуется, но если он необходим, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Комбинации, которые требуют особой осторожности:

- Баклофен: усиливает выраженность антигипертензивного эффекта. Проводить мониторинг артериального давления и почечной функции, а также, при необходимости, адаптировать дозу антигипертензивного препарата.



- Нестероидные противовоспалительные медицинские препараты (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах): когда ингибиторы АПФ назначаются в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (напр., с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозировках, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС), может наступить снижение их антигипертензивного эффекта. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и НПВС может повысить риск ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинированный прием этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Следует следить за адекватной гидратацией организма пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить мониторинг почечной функции.

Комбинации, которые требуют особой осторожности:

- Имипрамино-подобные антидепрессанты (трициклические), нейролептики: усиление антигипертензивного действия и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
- Кортикостероиды, тетракозактид: уменьшают антигипертензивный эффект (задержка соли и воды, вызванная действием кортикостероидов).
- Другие гипотензивные препараты: прием других антигипертензивных медицинских препаратов с периндоприлом/индапамидом может привести к дополнительному снижающему давлению эффекту.

Связанные с периндоприлом:

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциирована с более высокой частотой побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного РААС-действующего агента (см разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, триметоприм. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Комбинированный прием противопоказан (см. раздел 4.3):

Алискирен:

У пациентов, страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Комбинированный прием не рекомендуется (см. раздел 4.4):

- **Алискирен:**

У пациентов, кроме пациентов, страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

- **Комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов:**

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органа-мишени комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов соотносится с более высокой частотой развития гипотензии, синкопы, гиперкалиемии и ухудшения почечной

функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельно взятыми случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления.

- **Эстрамустин:**

Повышенный риск нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоотек).

- **Рацекадотрил:**

Ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут быть причиной ангиоотека. Данный риск может возрастать при одновременном использовании рацекадотрила (препарат, используемый для лечения острой диареи).

- **mTOR ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):**

Пациенты, принимающие одновременно лечение mTOR ингибиторами, могут быть подвержены повышенному риску развития ангиоотека (см. раздел 4.4).

- **Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), калиевые соли:**

Гиперкалиемия (потенциально с летальным исходом), особенно в сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Комбинированный прием периндоприла с этими вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Однако, если сопутствующее применение этих препаратов показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информация о применении спиронолактона при сердечной недостаточности приводится ниже.

Комбинированный прием, требующий особой осторожности:

- **Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты):**

Эпидемиологические исследования показали, что комбинированный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению эффекта снижения уровня глюкозы в крови с риском наступления гипогликемии. Наступление таких событий наиболее вероятно в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

- **Калийсберегающие диуретики:**

У пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с пониженным ОЦК и/или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления в начале терапии ингибитором АПФ. Вероятность гипотензивного эффекта может быть снижена прекращением приема диуретиков, повышением ОЦК или потреблением соли перед началом терапии периндоприлом, начиная с низких доз с последующим постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, если предыдущее лечение диуретиками вызвало дефицит соли/понижение ОЦК, необходимо либо прекратить прием диуретика перед началом терапии ингибитором АПФ с последующим введением калийсберегающего диуретика, либо прием ингибитора АПФ необходимо начинать с низкой дозы с ее последующим увеличением.

При застойной сердечной недостаточности, требующей приема диуретиков, прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, по возможности, после предварительного снижения дозы сопутствующего калийсберегающего диуретика.

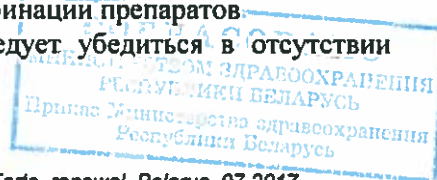
Во всех случаях в течение первых нескольких недель после начала терапии ингибитором АПФ необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек (уровень креатинина).

- **Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):**

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

При лечении сердечной недостаточности класса II-IV (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40%, с предшествующей терапией ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск развития гиперкалиемии с потенциальным летальным исходом, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде, чем назначать данную комбинацию препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.



В течение первого месяца терапии один раз в неделю, а затем один раз в месяц рекомендуется проводить мониторинг калиемии и креатинемии.

Комбинированный прием, требующий осторожности:

- **Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты:** сопутствующий прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Сопутствующий прием нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств может привести к дальнейшему снижению артериального давления.
- **Аллопуринол, цитостатические или иммунодепрессивные вещества, системные кортикостероиды или прокаинамид:** при комбинированном приеме этих препаратов с ингибиторами АПФ увеличивается риск лейкопении (см. раздел 4.4).
- **Анестезирующие препараты:** ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих веществ (см. раздел 4.4).
- **Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):** у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, повышается риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV, связанной с приемом глиптина.
- **Симпатомиметики:** симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
- **Золото:** имеются редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, проходящих инъекционную терапию золотосодержащими препаратами (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

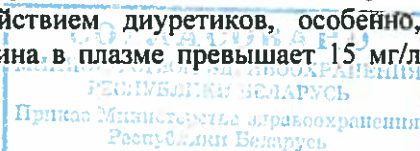
Связанные с индапамидом:

Комбинированный прием, требующий особой осторожности:

- **Препараты, вызывающие пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт»:** из-за риска наступления гипокалиемии следует соблюдать осторожность при приеме индапамида в сочетании с препаратами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол), некоторые нейрелептики (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), производные бутирофенона (дроперидол, галоперидол), другие нейрелептики (пимозид); другие препараты, такие как бепридил, сизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Предупреждение снижения уровня калия и коррекция в случае необходимости: мониторинг интервала QT.
- **Калийсберегающие препараты:** амфотерицин В (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системное введение), тетракозактид, стимулирующие слабительные: усиление риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Мониторинг содержания калия и, при необходимости, коррекция дозы; особая внимательность требуется при лечении сердечными гликозидами. Следует применять нестимулирующие слабительные средства.
- **Препараты наперстянки:** низкий уровень калия может усиливать токсическое действие наперстянки. Следует проводить мониторинг ЭКГ и уровня калия, и при необходимости пересмотреть лечение.

Комбинированный прием, требующий осторожности:

- **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** в то время как рациональные комбинации полезны для некоторых пациентов, гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или диабетом) все еще могут иметь место. Следует проводить мониторинг ЭКГ и уровня калия в плазме, и при необходимости пересмотреть лечение.
- **Метформин:** молочнокислый ацидоз на фоне приема метформина связан, по-видимому, с недостаточностью функции почек, которая обусловлена действием диуретиков, особенно, петлевых. Не применять метформин, если содержание креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.



- **Иодосодержащая контрастная среда:** при значительной дегидратации организма, вызванной приемом диуретиков, увеличивается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодосодержащих контрастных веществ в высоких дозах. Перед применением иодосодержащих препаратов следует провести регидратацию.
- **Кальций (соли):** возможно увеличение содержания кальция в результате снижения его экскреции с мочой.
- **Циклоспорин, такролимус:** без изменений уровня циркулирующего циклоспорина повышается уровень креатинина в плазме, даже при нормальном содержании воды и электролитов.
- **Кортикостероиды, тетракозактид (системное введение):** снижение гипотензивного эффекта (задержка соли и воды при применении кортикостероидов).

4.6 Беременность и кормление грудью

Данные эффекты на беременность и лактацию, описаны индивидуально для каждого компонента данной комбинации, **НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ** не рекомендован в течение первого триместра беременности. **НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ** противопоказан в течение второго и третьего триместра беременности.

НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ противопоказан во время лактации. Поэтому принимать решение об остановке грудного вскармливания или остановке лечения **НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ** необходимо с учетом важности данной терапии для матери.

Беременность:

Связанные с периндоприлом:

Прием ингибиторов АПФ в первый триместр беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Прием ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместра беременности противопоказан (см. разделы 4.3. и 4.4).

Эпидемиологические свидетельства в отношении риска тератогенности при приеме ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не были убедительными, тем не менее, некоторого увеличения риска исключить нельзя. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается абсолютно необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное гипотензивное лечение, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности у человека приводит к токсичности плода (пониженная функция почек, маловодие, задержка оксификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если прием ингибиторов АПФ имел место начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

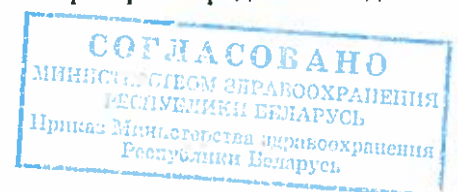
Если мать во время беременности принимала ингибиторы АПФ, то младенец должен находиться под пристальным наблюдением на предмет гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4).

Связанные с индапамидом:

Продолжительный прием тиазида в третьем триместре беременности может привести к сокращению объема материнской плазмы, а также к уменьшению маточно-плацентарного кровотока, что может стать причиной плодoplацентарной ишемии и задержек роста. Кроме того, у новорожденных были отмечены редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении, если прием препарата продолжался до родов.

Кормление грудью:

НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ противопоказан при кормлении грудью.



Связанные с периндоприлом:

Поскольку нет данных о приеме периндоприла во время кормления грудью, принимать периндоприл не рекомендуется. При кормлении грудью предпочтительно назначать альтернативные виды лечения,

профиль безопасности которых лучше изучен, особенно, если речь идет о новорожденном или ребенке, рожденном до срока.

Связанные с индапамидом:

Индапамид выделяется в грудное молоко. Индапамид тесно связан с тиазидными диуретиками, которые при кормлении грудью сопровождаются уменьшением и даже прекращением секреции молока. Может наступить повышенная чувствительность к производным сульфониламидов, гипокалиемия и ядерная желтуха.

4.7. Воздействие на способность вождения автотранспорта и работе с механизмами

Риск, связанный с периндоприлом, индапамидом и НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ:

Ни одно из двух активных веществ, ни индивидуально, ни в комбинации в составе НОЛИПРЕЛА А БИ-ФОРТЕ не влияет на способность к концентрации внимания, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другим антигипертензивным препаратом, при снижении артериального давления возможно развитие индивидуальных реакций.

В результате, способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

4.8 Побочное действие

а. Краткий обзор профиля безопасности

Прием периндоприла подавляет активность ренин-ангиотензивно-альдостеронной системы и имеет тенденцию уменьшать потерю калия, вызванную индапамидом. У 6% пациентов, проходящих лечение НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ, наблюдается гипокалиемия (уровень калия < 3,4 ммоль/л).

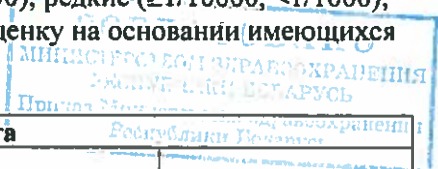
Наиболее частыми наблюдаемыми нежелательными реакциями являются:

- связанные с применением периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушение зрения, вертиго, шум в ушах, гипотония, кашель, одышка, боли в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.
- связанные с применением индапамида: реакции гиперчувствительности, главным образом дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезные сыпи.

б. Список нежелательных реакций в виде таблицы

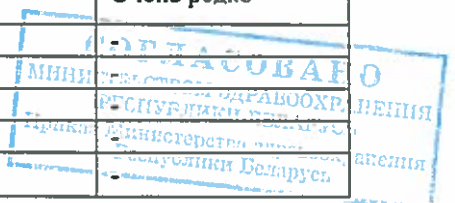
При приеме этого препарата наблюдались следующие нежелательные эффекты (представлены в зависимости от частоты):

Очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$), частота не известна (невозможно провести оценку на основании имеющихся данных).



MedDRA Системно-органный класс	Нежелательные эффекты	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко	-
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	Эозинофилия	Не часто*	-
	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 анемия	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко

Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (реакции, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
Со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Не часто*	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении терапии (см. раздел 4.4)	Не часто*	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Не часто*	Частота известна не
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
Психические нарушения	Снижение концентрации калия с гипокалиемией, особенно серьезные случаи в некоторых группах высокого риска (см. раздел 4.4)	-	Частота известна не
	Нарушения настроения	Не часто	-
	Нарушение сна	Не часто	-
Со стороны нервной системы	Спутанность сознания	Очень редко	-
	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезия	Часто	Редко
	Дисгевзия	Часто	-
	Сонливость	Не часто*	-
	Обморок	Не часто*	Частота известна не
	Инсульт, вероятно после выраженной гипотензии у пациентов группы повышенного риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
Со стороны органа зрения	Вероятность возникновения печеночной энцефалопатии при печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4)	-	Частота известна не
	Нарушение зрения	Часто	Частота известна не
	Миопия (см. раздел 4.4)	-	Частота известна не
Со стороны органа слуха и равновесия	Нарушение четкости зрения	-	Частота известна не
	Вертиго	Часто	Редко
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Шум в ушах	Часто	-
	Ощущение сильного сердцебиения	Не часто*	-
	Тахикардия	Не часто*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Аритмия (включая брадикардию, вентрикулярную тахикардию, фибрилляцию предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, вероятно после выраженной гипотензии у пациентов группы повышенного риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
Со стороны сосудов	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (может привести к летальному исходу) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота известна не
	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	Васкулит	Не часто*	-
	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Не часто	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-



средостения			
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Боли в животе	Часто	-
	Запор	Часто	Редко
	Диарея	Часто	-
	Диспепсия	Часто	-
	Тошнота	Часто	Редко
	Рвота	Часто	Не часто
	Сухость во рту	Не часто	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Со стороны печени и желчного пузыря	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Частота известна не
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
Со стороны кожных покровов и подкожной ткани	Зуд	Часто	-
	Сыпь	Часто	-
	Сыпь макулопапулезная	-	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Не часто	Очень редко
	Ангиоотек (см. раздел 4.4)	Не часто	Очень редко
	Геморрагическая сыпь	-	Не часто
	Гипергидроз	Не часто	-
	Реакции светочувствительности	Не часто*	Частота известна не
	Пемфигоид	Не часто*	-
	Обострение псориаза	Редко*	-
	Мультиформная эритема	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто	-
	Возможное ухудшение ранее существующей острой диссеминированной красной волчанки	-	Частота известна не
	Артралгия	Не часто*	-
	Миалгия	Не часто*	-
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Не часто	-
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко
Со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Не часто	-
Расстройства общего характера и реакции в месте введения препарата	Астения	Часто	-
	Боль в груди	Не часто*	-
	Чувство дискомфорта	Не часто*	-
	Периферический отек	Не часто*	-
	Пирексия	Не часто*	-
	Усталость	-	Редко
Лабораторные исследования	Повышенное содержание мочевины в крови	Не часто*	-
	Повышенное содержание креатинина в крови	Не часто*	-
	Повышенное содержание билирубина в крови	Редко	-
	Повышение уровня ферментов печени	Редко	Частота известна не
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Частота известна не
	Повышенное содержание мочевой кислоты	-	Частота известна не

	в крови		известна
	Увеличение интервала QT на кардиограмме (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота известна не известна
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падения	Не часто*	-

* Частота рассчитана на основании данных клинических исследований по нежелательным явлениям, зарегистрированным по спонтанным сообщениям

Сбор сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях

Отчетность о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства является очень важной. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы/риска лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Наиболее вероятные нежелательные реакции: гипотензия, иногда одновременно появляется тошнота, рвота, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия, которая может перейти в анурию (вследствие гиповолемии). Могут иметь место нарушения водного и соляного баланса крови (низкое содержание натрия, низкое содержание калия).

Неотложная помощь заключается в быстром удалении препарата(ов) из организма с помощью промывания желудка и/или введения активированного угля, затем - восстановление водного и электролитного баланса в специализированном центре, до возвращения к норме.

В случае выраженного падения артериального давления пациента следует положить горизонтально, приподняв ноги. При необходимости провести внутривенное вливание изотонического солевого раствора или использовать любой другой метод восстановления объема крови.

Периндоприлат, активную форму периндоприла, можно удалить из организма путем диализа (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: периндоприл и диуретики, код АТХ: С09ВА04

НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ - это комбинация аргининовой соли периндоприла, ингибитора ангиотензин-преобразующего фермента, и индапамида, хлорсульфамоилового диуретика. Фармакологическое действие препарата обусловлено фармакологическими свойствами каждого из его компонентов и аддитивным синергическим эффектом компонентов при их сочетании.

Фармакологический механизм действия

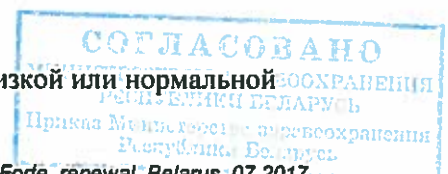
Связанный с периндоприлом:

Периндоприл - ингибитор ангиотензин-преобразующего фермента, который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II и является сосудосуживающим веществом. Кроме этого, АПФ стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками и усиливает распад сосудорасширяющего соединения брадикинина до неактивных гептапептидов.

Это приводит к:

- снижению секреции альдостерона,
- увеличению активности плазменного ренина, по причине отсутствия обратной связи альдостерона,
- уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках, которое не сопровождается задержкой солей и воды или рефлекторной тахикардией, при длительном применении

Периндоприл также оказывает гипотензивное действие у больных с низкой или нормальной концентрацией ренина.



Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл облегчает работу сердца:

- за счет сосудорасширяющего действия на вены, обусловленного, вероятно, изменениями в метаболизме простагландинов: снижение преднагрузки,
- за счет уменьшения общего периферического сопротивления сосудов в постнагрузке.

Исследования, проведенные с пациентами, страдающими сердечной недостаточностью, показали:

- снижение давления наполнения в правом и левом желудочке,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления,
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса,
- усиление периферического кровотока в мышцах.

Тесты с физической нагрузкой также показали улучшение результатов.

Связанный с индапамидом:

Индапамид – это сульфаниламидное производное с индольным кольцом, фармакологически связанное с тиазидной группой диуретиков. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Препарат увеличивает экскрецию натрия и хлоридов с мочой, а также, в меньшей степени, экскрецию калия и магния и приводит, таким образом, к повышенному образованию мочи, оказывая гипотензивное действие.

Характеристики антигипертензивного действия

Связанные с НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ:

Независимо от возраста пациентов с гипертензией, НОЛИПРЕЛ А БИ-ФОРТЕ приводит к дозозависимому снижению диастолического и систолического артериального давления как в положении лежа, так и стоя.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PICHEL с контролем активным препаратом была, с помощью эхокардиографии, проведена оценка эффекта комбинации периндоприла/индапамида на ГЛЖ в сравнении с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PICHEL гипертензивные пациенты с ГЛЖ (которая определялась как индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) $> 120 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 100 \text{ г/м}^2$ у женщин) были рандомизированы либо на периндоприл трет-бутиламин 2 мг (что эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/индапамид 0,625 мг или на эналаприл 10 мг, при приеме один раз в день в течение одного года. Доза адаптировалась в зависимости от изменений артериального давления, в сторону увеличения: на периндоприл трет-бутиламин 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина)/индапамид 2,5 мг или на эналаприл 40 мг один раз в день. Только 34 % пациентов продолжали прием периндоприла трет-бутиламина 2 мг (что эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/индапамида 0,625 мг (и только 20% продолжили прием эналаприла 10 мг).

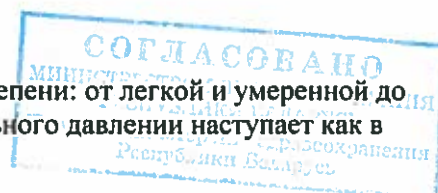
В конце лечения в группе периндоприла/индапамида ИМЛЖ снизился значительно больше ($-10,1 \text{ г/м}^2$), чем в группе эналаприла ($-1,1 \text{ г/м}^2$) во всех популяциях рандомизированных пациентов. Разница по этим изменениям между группами составила $-8,3$ (ДИ 95% ($-11,5$; $-5,0$), $p < 0,0001$).

Наилучший эффект на ИМЛЖ был достигнут с дозой периндоприл 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина)/индапамид 2,5 мг.

Если говорить об артериальном давлении, то по оценке средняя разница между группами в рандомизированной популяции составила $-5,8$ мм. рт. ст. (ДИ 95% ($-7,9$; $-3,7$), $p < 0,0001$) по систолическому артериальному давлению и $-2,3$ мм. рт. ст. (ДИ 95% ($-3,6$; $0,9$), $p = 0,0004$) по диастолическому артериальному давлению, в пользу группы периндоприла/индапамида.

Связанные с периндоприлом:

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: от легкой и умеренной до тяжелой. Снижение диастолического и систолического артериального давления наступает как в положении лежа, так и стоя.



Максимальная гипотензивная активность наблюдается через 4-6 ч. после приема однократной дозы и сохраняется в течении не менее 24 ч.

Отмечается высокая степень остаточного ингибирования активности ангиотензин-преобразующего фермента через 24 ч. после приема препарата: около 80%.

У пациентов, поддающихся лечению, нормализация артериального давления достигается через один месяц и сохраняется без развития тахифилаксии.

Прекращение лечения не приводит к восстановлению гипертензии.

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и восстанавливает эластичность основных артериальных сосудов, корректирует гистоморфометрические изменения в резистентных артериях и уменьшает гипертрофию левого желудочка.

При необходимости, добавление тиазидного диуретика приводит к аддитивному синергизму.

Комбинированное назначение ингибитора ангиотензин-преобразующего фермента с тиазидным диуретиком снижает риск гипокалиемии, возникающий при приеме только одного диуретика.

Связанные с индапамидом:

Индапамид в монотерапии оказывает антигипертензивное действие, которое сохраняется в течение 24 ч. Этот эффект проявляется при дозах, при которых диуретическое действие индапамида минимально.

Антигипертензивный эффект индапамида пропорционален его способности улучшать эластичность артерий, снижать ОПСС и сопротивление периферических сосудов.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

При превышении доз тиазидных и тиазидо-подобных диуретиков их гипотензивная эффективность достигает плато, в то время как нежелательные эффекты становятся все более выраженными. Если лечение неэффективно, то увеличивать дозу не следует.

Кроме того, было показано, что при краткосрочном, среднесрочном и длительном лечении пациентов, страдающих гипертензией, индапамид:

- не влияет на липидный обмен, т.е. на содержание триглицеридов, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП;
- не влияет на углеводный обмен, даже у диабетиков с гипертензией.

Данные клинических испытаний двойной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):

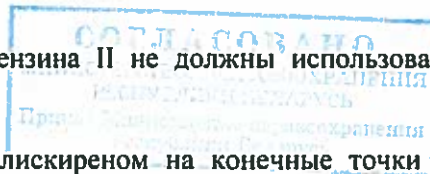
В двух крупных рандомизированных контролируемых испытаниях (ONTARGET (исследование влияния терапии телмисартаном в монотерапии и комбинации с рамиприлом на конечные точки) и VA NEPHRON-D (Комитет ветеранов: нефропатия при диабете)) изучили использование комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, или сахарным диабетом 2 типа сопровождающимся признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D было проведено на пациентах с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не выявили существенного благотворного влияния на функцию почек и / или сердечно-сосудистые исходы и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и / или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также относятся и к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у больных с диабетической нефропатией.



Исследование ALTITUDE (исследование влияния терапии алискиреном на конечные точки при диабете 2 типа, при сердечно-сосудистой и почечной болезни) было проведено для проверки пользы добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Исследование было досрочно прекращено в связи с повышенным риском неблагоприятных исходов. Кардиоваскулярная смертность и инсульт наблюдались численно чаще в группе алискирена, чем в

группе плацебо. О неблагоприятных явлениях и серьезных побочных эффектах, представляющих интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) сообщалось чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Связанные с НОЛИПРЕЛОМ А БИ-ФОРТЕ:

Фармакокинетические свойства периндоприла и индапамида при комбинации не меняются по сравнению с их отдельным применением.

Связанные с периндоприлом:

При пероральном приеме абсорбция периндоприла происходит быстро, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27% принимаемой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата.

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биодоступность, поэтому периндоприл аргинин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Было показано, что связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном, связывание происходит с ангиотензин-преобразующим ферментом, но зависит от концентрации препарата.

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь состояния равновесия за 4 дня.

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменяется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс исходной молекулы снижается в 2 раза. Однако, количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4).

Связанные с индапамидом:

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Пиковая концентрация в плазме у человека достигается приблизительно через один час после перорального приема. Связывание с белками плазмы составляет 79%.

Период полувыведения составляет от 14 до 24 часов (в среднем около 18 часов). Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме. Выводится, в основном, с мочой (70% от дозы) и калом (22%) в форме неактивных метаболитов.

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика не меняется.

5.3 Доклинические данные безопасности

Токсичность комбинации периндоприла/индапамида чуть выше, чем токсичность его компонентов. Почечной токсичности у крыс выявлено не было. Однако, эта комбинация вызывает токсичность в желудочно-кишечном тракте у собак, у крыс увеличивается токсическое воздействие на мать (по сравнению с периндоприлом).

Тем не менее, эти нежелательные эффекты проявлялись при дозах с очень высокой по сравнению с применяемыми терапевтическими дозами границей безопасности.



Связанные с периндоприлом:

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (на крысах и обезьянах), органом-рецептором являются почки, нарушения носят обратимый характер.

Мутагенности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсикологии (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако, было показано, что ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента, как класс, оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности.

Канцерогенности в исследованиях длительного приема на крысах и мышах отмечено не было.

Связанные с индапамидом:

Самые высокие дозы, которые вводились перорально разным видам животных (дозы, превышающие терапевтическую дозу в 40-8000 раз) приводили к усилению диуретических свойств индапамида. В ходе исследований острой токсичности индапамида при внутривенном или внутривентральном введении основные симптомы отравления были связаны с фармакологическим действием индапамида, например, брадикардия и расширение периферических сосудов.

Испытания индапамида на мутагенность и канцерогенность были отрицательными.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Центральная часть:

Лактозы моногидрат

Магния стеарат (E470B)

Мальтодекстрин

Кремния диоксид коллоидный безводный (E551)

Натрия гликолят крахмал (тип А)

Пленочное покрытие:

Глицерин (E422)

Гипромеллоза (E464)

Макрогол 6000

Магния стеарат (E470B)

Титана диоксид (E171)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

3 года.

6.4 Особые условия хранения

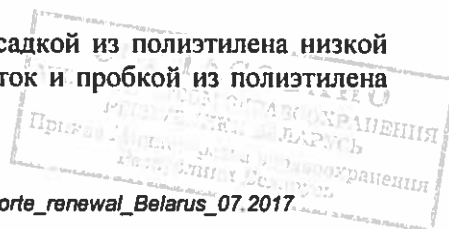
Во избежание попадания влаги плотно закрывать контейнер.

Этот препарат должен храниться при температуре не выше 30°C.

6.5 Тип и объем упаковки

14, 20, 28, 30 или 50 таблеток в контейнере из полипропилена, с насадкой из полиэтилена низкой плотности с дозирующим отверстием для постепенной выдачи таблеток и пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей сиккативный гель.

Размер упаковок: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 или 1 x 50 таблеток.



2 x 28, 2 x 30 или 2 x 50 таблеток.
3 x 30 таблеток
10 x 50 таблеток

Не все расфасовки могут иметься в продаже.

6.6 Особые указания по выбрасыванию

Специальных требований нет.

6.7 Условия отпуска

Лекарственный препарат для отпуска по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РАЗРЕШЕНИЯ НА МАРКЕТИНГ

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex - France
Франция

По любым вопросам о данном лекарственном средстве, пожалуйста, обращайтесь в местное представительство Держателя разрешения на маркетинг.

БЕЛАРУСЬ

Ул. Мясникова, 70, офис 303
220030 Минск, Республика Беларусь
Тел.: +375 173 06 54 55

