

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

## 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ А

МНН: периндоприла аргинин и индапамид

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка с пленочным покрытием содержит 3,395 мг периндоприла, что соответствует 5 мг периндоприла аргинина и 1,25 мг индапамида.

Вспомогательное вещество: 71,33 мг моногидрата лактозы.

Полный список вспомогательных веществ приводится в разделе 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА

Таблетка с пленочным покрытием.

Белая таблетка удлиненной формы с пленочным покрытием.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1 Терапевтические показания

Лечение эссенциальной гипертензии, НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А показан пациентам, у которых артериальное давление не достаточно контролируется с помощью монотерапии периндоприлом.

### 4.2 Режим дозирования и способ приема

Пероральный прием.

Обычная доза: одна таблетка с пленочным покрытием НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ А в сутки, однократный прием, желательно утром перед едой.

По возможности, рекомендуется индивидуальная титрация дозы компонентов. Переход на НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А должен быть осуществлен, если кровяное давление не контролируется должным образом НОЛИПРЕЛОМ А. Если это возможно клинически, то делается прямой переход с монотерапии на НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А.

*Пожилые (см. раздел 4.4)*

Лечение следует начинать после оценки реакции артериального давления и функции почек.

*Пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел 4.4)*

Если у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), то лечение противопоказано.

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать лечение с адекватной дозы свободной комбинации.

Для пациентов, у которых клиренс креатинина больше или равен 60 мл/мин, изменения дозировки не требуется. Обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг креатинина и калия.

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

Если у пациента имеется тяжелое нарушение функции печени, то лечение противопоказано.

Для пациентов с умеренным нарушением функции печени корректировки дозы не требуется.

*Дети и подростки*

Детям и подросткам применять НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А не следует, так как эффективность и переносимость периндоприла, в моно- или в комбинированной терапии, у этой категории пациентов установлены не были.

Способ приема:

Пероральный прием.

### **4.3 Противопоказания**

*Связанные с периндоприлом:*

- Повышенная чувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ
- В анамнезе ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с лечением ингибитором АПФ
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- Второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)
- Совместное применение НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А и алискиренсодержащих продуктов у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.5 и 5.1).

*Связанные с индапамидом:*

- Повышенная чувствительность к индапамиду или любому другому сульфаниламидному препарату
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Гипокалиемия
- Как правило, прием этого препарата не рекомендуется в сочетании с не-антиаритмическими средствами, вызывающими пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5)
- Кормление грудью (см. раздел 4.6).

*Связанные с НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ А:*

- Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).

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

- Проведение диализа

- У пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

#### 4.4 Меры предосторожности

##### Особые указания

##### Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

##### *Литий:*

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

##### Связанные с периндоприлом:

##### *Нейтропения /агранулоцитоз:*

Сообщалось о случаях развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Нейтропения случается редко у пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов. Периндоприл должен использоваться с особенной осторожностью у пациентов с сосудистым коллагенозным заболеванием, иммуносупрессивной терапией, у пациентов, проходящих лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или у пациентов с комбинацией этих осложняющих факторов, особенно с существующей нарушенной функцией почек. У некоторых из этих пациентов развивалась серьезная инфекция, которая в некоторых случаях не поддавалась интенсивной антибиотикотерапии. Если периндоприл применяется у такой группы пациентов, то необходим периодический мониторинг количества белых клеток крови, а пациенты должны быть проинструктированы на предмет сообщения о появлении любых признаков инфекции (таких как боль в горле, жар и т.д.).

##### *Гиперчувствительность/ангионевротический отек:*

Известны редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, рта, языка, глотки и/или гортани у пациентов, принимающих лечение ингибиторами ангиотензин-преобразующего фермента, в том числе периндоприлом. Это может случиться в любое время терапии. В таких случаях следует немедленно прекратить прием периндоприла и установить соответствующий контроль за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов и выписки пациента. В тех случаях, когда отек затрагивает только лицо и рот, то его проявления обычно проходят без специального лечения, однако использование антигистаминных препаратов может помочь для более быстрого исчезновения симптомов.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. В таком случае следует немедленно сделать подкожную инъекцию адреналина в дозировке 1:1000 (от 0,3 до 0,5 мл) и/или принять другие необходимые своевременные меры по обеспечению освобождения дыхательных путей.

Среди пациентов негроидной расы, получающих лечение ингибиторами АПФ, частота развития ангионевротического отека выше, чем среди пациентов другой расовой принадлежности.

Пациенты, в истории болезни которых отмечался ангионевротический отек, не ассоциированный с терапией АПФ-ингибиторами, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека при приеме препаратов – ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

Редко сообщалось о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих лечение ингибиторами АПФ. У этих пациентов наблюдалась боль в животе (с

или без рвоты и тошноты); в некоторых случаях не было предшествующего отека лица и уровень С1-эстеразы был в норме. Данный ангионевротический отек был диагностирован с помощью таких процедур как абдоминальное КТ-сканирование или ультразвук, или при хирургической операции, при этом симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Ангионевротический отек кишечника должен быть включен в дифференциальную диагностику у пациентов с болью в животе, принимающих ингибиторы АПФ.

#### *Анафилактические реакции при десенситизации:*

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

#### *Анафилактические реакции при проведении ЛПНП афереза:*

Редко у пациентов, проходящих процедуру афереза ЛПНП с помощью декстрансульфата, развивается анафилактическая реакция, угрожающая жизни. Этой реакции можно избежать путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

#### *Пациенты, находящиеся на гемодиализе:*

Сообщалось об анафилактикоидных реакциях у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием высокопоточных мембран (например, AN 69®), параллельно принимающих лечение ингибиторами АПФ. У таких пациентов следует использовать мембраны для диализа другого типа либо применять другой класс антигипертензивных препаратов.

#### *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):*

Существует доказательство того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности).

Поэтому не рекомендуется двойная блокада РААС через комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия двойной блокадой абсолютно необходима, это должно происходить только под наблюдением специалиста при условии частого тщательного мониторинга функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

#### *Беременность:*

Ингибиторы АПФ не должны приниматься во время беременности. В случае, если продолжение терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, то пациенты,

планирующие беременность, должны перейти на альтернативное антигипертензивное лечение с установленным профилем безопасности при беременности. Если беременность наступила, то лечение ингибиторами АПФ необходимо прекратить немедленно и начать более приемлемое альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

#### 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:

Сообщалось о случаях реакций фоточувствительности при приеме тиазидов и относящихся к тиазидам диуретиков (см. раздел 4.8). Если реакции фоточувствительности появляются во время лечения, то рекомендуется прекратить лечение. Если повторное применение диуретиков считается необходимым, то рекомендуется защищать поверхности, подвергающиеся солнечному или искусственному УФ-излучению.

#### Предосторожности при приеме

##### Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

##### Почечная недостаточность:

Лечение противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 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 почечная недостаточность. 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 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 ФОРТЕ А пациентам с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или плохой абсорбцией глюкозы-галактозы.

*Связанные с периндоприлом:*

*Кашель:*

Прием ингибитора ангиотензин-преобразующего фермента может вызвать появление сухого кашля. Кашель носит персистирующий характер, 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 до конца изучены.

*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 ингибиторов 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.

*Вазоренальная гипертензия:*

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

Если **НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А** назначается пациентам с установленным диагнозом стеноза почечной артерии или подозрением на такой диагноз, лечение следует начинать в стационаре с небольшой дозы, при постоянном мониторинге почечной функции и содержания калия, так как у некоторых пациентов развивалась почечная недостаточность, обратимая при отмене лечения.

*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 препаратом следует начинать с низких доз и проводить под постоянным контролем врача. Больные с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью не должны прекращать прием бета-блокаторов: ингибиторы АПФ следует применять вместе с бета-блокатором.

*Пациенты с диабетом:*

Уровень гликемии должен тщательно контролироваться у пациентов с диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, особенно в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ.

*Этнические особенности:*

Как и другие ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента, периндоприл очевидно менее эффективен в снижении давления у пациентов негроидной расы в сравнении с пациентами другой расовой принадлежности, возможно это происходит из-за более широкой распространенности состояний с низким содержанием ренина в популяции пациентов негроидной расы с гипертензией.

*Хирургические операции/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, рекомендуется, 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 прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм этого синдрома пока неясен. 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. Факторами риска для развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушенная функция почек, возраст (>70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, в частности обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное использование калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение уровня

калия в сыворотке (например, гепарина). Использование калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, может привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может стать причиной серьезных, иногда приводящих к смерти аритмий. Если сопутствующее назначение вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием должен осуществляться с осторожностью и сопровождаться частым мониторингом 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 привести к снижению содержания натрия в плазме крови, что, в свою очередь, способствует развитию ряда 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 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 увеличением интервала QT также представляют собой группу риска, независимо от того, является ли этот интервал врожденным или ятрогенным. 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. Значительное увеличение 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 в тех случаях, когда одновременно снижено 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 функциональная недостаточность почек является временной и не вызывает нежелательных последствий у пациентов с нормально функционирующими почками, 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.

## **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 гипотензивного эффекта. Проводить мониторинг артериального давления и почечной функции, а также, при необходимости, адаптацию дозы этого гипотензивного препарата.
- Нестероидные противовоспалительные препараты (включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты): при назначении ингибиторов АПФ одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами (т.е. ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозах, ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС) антигипертензивный эффект может уменьшаться. Одновременный прием ингибиторов АПФ и НПВС может также привести к увеличению риска ухудшения функции почек, включая острую почечную недостаточность, и увеличению уровня калия в крови, особенно у пациентов с предшествующей недостаточной функцией почек. Данная комбинация должна применяться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Следует обеспечить достаточную гидратацию пациентов, а также обеспечить мониторинг функции почек после начала совместной терапии и периодически в продолжении лечения.

*Комбинации, которые требуют осторожности:*

- Имипрамино-подобные антидепрессанты (трициклические), нейролептики: усиление гипотензивного действия и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
- Кортикостероиды, тетракозактид: уменьшают гипотензивное действие (задержка соли и воды, вызванная действием кортикостероидов).
- Другие гипотензивные препараты: прием других гипотензивных медицинских препаратов с периндоприлом/индапамидом может привести к дополнительному гипотензивному 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 связано с более высокой частотой побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острая почечная недостаточность) по сравнению с использованием одного РААС-действующего агента (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Нерекомендуемые комбинации:

- калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, моно- или комбинированная терапия), калий (соли): Ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, вызываемую диуретиками. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевые добавки и калийсодержащие заменители соли могут вызвать значительное повышение уровня калия в сыворотке крови (которое может привести к летальному исходу). Если сопутствующий прием этих препаратов показан по причине документально подтвержденной гипокалиемии, то следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ.

*Комбинации, которые требуют особой осторожности:*

- Противодиабетические средства (инсулин, гипогликемические сульфаниламиды): подтверждено с каптоприлом и эналаприлом. При приеме ингибиторов АПФ пациентами, страдающими диабетом, возможно усиление гипогликемического действия инсулина и производных сульфонилмочевины. Наступление гипогликемии случается крайне редко (улучшение переносимости глюкозы приводит к снижению потребности в инсулине).

*Комбинации, которые требуют осторожности:*

- Аллопуринол, цитостатические или иммунодепрессивные вещества, системные кортикостероиды или прокаинамид: при комбинированном приеме этих препаратов с ингибиторами АПФ увеличивается риск лейкопении.
- Анестезирующие препараты: ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих веществ.
- Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики): предварительное лечение высокими дозами диуретиков может при начале приема периндоприла привести к снижению ОЦК и риску наступления гипотензии.
- Золото: редко сообщалось о наступлении нитритоидных реакций (симптомы, которые включают приливы крови к лицу, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, проходящих лечение инъекциями золота (натрия ауротиомалатом) и одновременный прием ингибиторов АПФ, включающих периндоприл.

Связанные с индапамидом:

*Комбинации, которые требуют особой осторожности:*

- Препараты, способные вызвать 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 класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол), некоторые нейролептики (хлорпромазин, циаемемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, тиаприд), производные бутирофенона (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (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 (внутривенно), 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.
- Сердечные гликозиды: низкий уровень калия может усиливать токсическое действие сердечных гликозидов. Следует проводить мониторинг ЭКГ и уровня калия и при необходимости пересмотреть лечение.

*Комбинации, которые требуют осторожности:*

- Метформин: молочнокислый ацидоз на фоне приема метформина связан, по-видимому, с функциональной почечной недостаточностью, 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 диуретических препаратов, 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: без изменений уровня циркулирующего циклоспорина повышается уровень креатинина в плазме, даже при нормальном содержании воды и электролитов.

#### **4.6 Беременность и лактация**

Вследствие влияния отдельных компонентов этой комбинации на беременность и лактацию, **НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А** не рекомендуется во время первого триместра беременности. Прием **НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ А** во время второго и третьего триместра беременности противопоказан. **НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А** противопоказан в период лактации. Решение либо прекратить кормление грудью, либо остановить лечение **НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ А** принимается с учетом важности этой терапии для матери.

*Беременность:*

*Связанные с периндоприлом:*

**Использование ингибиторов АПФ не рекомендуется в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Использование ингибиторов АПФ в течение второго и третьего триместра противопоказано (см. раздел 4.3 и 4.4).**

Эпидемиологические данные касательно тератогенного риска от применения ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности окончательно не установлены; однако незначительное увеличение риска не может быть исключено. В случае, если продолжение терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, то пациенты, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное антигипертензивное лечение с установленным профилем безопасности при беременности. Если беременность наступила, то лечение ингибиторами АПФ необходимо прекратить немедленно и начать более приемлемое альтернативное лечение.

Известно, что прием ингибиторов АПФ в течение второго и третьего триместра беременности является фетотоксичным для людей (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации черепа) и обладает неонатальной токсичностью (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае, если прием ингибиторов АПФ имеет место со второго триместра беременности, то рекомендуется провести ультразвуковое обследование функции почек и черепа. Младенцы, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны быть тщательно обследованы на наличие гипотензии (см. раздел 4.3 и 4.4).

#### *Связанные с индапамидом:*

Длительный прием тиазидов в течение третьего триместра беременности может уменьшить объем материнской плазмы, а также маточно-плацентарный кровоток, что может привести к фето-плацентарной ишемии и задержке роста. Более того, сообщалось о редких случаях гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных.

#### *Грудное вскармливание:*

НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А противопоказан в период грудного вскармливания.

#### *Связанные с периндоприлом:*

Поскольку информация о применении периндоприла в период грудного вскармливания отсутствует, периндоприл не рекомендуется к использованию в данный период, предпочтительно использовать альтернативное лечение с установленным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при кормлении новорожденных или преждевременно родившихся детей.

#### *Связанные с индапамидом:*

У человека индапамид выделяется в грудное молоко. Индапамид тесно связан с тиазидными диуретиками, применение которых в период грудного вскармливания сопровождается уменьшением и даже прекращением секреции молока. Может наступить повышенная чувствительность к производным сульфаниламидов, гипокалиемия и ядерная желтуха.

## **4.7 Влияние на способность вождения автотранспорта и управления механизмами**

#### *Риск, связанный с периндоприлом, индапамидом и НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ А:*

Ни одно из двух активных веществ, ни индивидуально, ни в комбинации в составе НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ А не влияет на способность вождения автотранспорта и управления механизмами, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другим гипотензивным препаратом, при снижении артериального давления возможно развитие индивидуальных реакций.

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

#### 4.8 Побочное действие

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

Следующие побочные эффекты могут проявиться во время лечения, их классифицируют по частоте следующим образом: явление очень распространенное ( $\geq 1/10$ ); распространенное ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нераспространенное ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редкое ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редкое ( $< 1/10000$ ); неизвестно (невозможно дать оценку исходя из имеющихся данных).

##### Со стороны кроветворной и лимфатической системы:

*Очень редко:*

- Тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.
- При приеме ингибиторов ангиотензин-преобразующего фермента в особых случаях (у пациентов, перенесших пересадку почки, у пациентов на гемодиализе) наблюдалась анемия (см. раздел 4.4).

##### Психиатрические расстройства:

*Нераспространенные:* расстройства настроения и сна.

##### Со стороны нервной системы:

*Нераспространенные:*

- Парестезия, головная боль, астения, ощущение головокружения, головокружение.

*Очень редко:* спутанность сознания.

*Неизвестно:* обморок.

##### Расстройства со стороны глаз:

*Распространенные:* расстройства зрения.

##### Расстройства уха и лабиринта:

*Распространенное:* шум в ушах.

##### Со стороны сосудистой системы:

*Распространенное:*

- Ортостатическая или неортостатическая гипотензия (см. раздел 4.4).

##### Со стороны сердца:

*Очень редкие:* аритмия, включая брадикардию, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вторичный из-за чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким уровнем риска (см. раздел 4.4).

*Неизвестно:* трепетание-мерцание (потенциально смертельное) (см. раздел 4.4 и 4.5).

##### Со стороны дыхательной системы, нарушения в области груди и медиастинальные:

*Распространенные:*

- Прием ингибитора ангиотензин-преобразующего фермента может вызвать появление сухого кашля. Кашель носит персистирующий характер, но исчезает при отмене препарата. При проявлении этого симптома следует рассмотреть возможность ятрогенной этиологии. Диспноэ.

*Нераспространенное:* бронхоспазм.  
*Очень редкие:* эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы:

*Распространенные:*

- запор, сухость во рту, тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, боль в животе, изменение вкуса, диспепсия, диарея.

*Очень редко:*

- панкреатит.

Гепато-биллиарные расстройства:

*Очень редкие:* цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4).

*Неизвестно:* в случае печеночной недостаточности возможно наступление печеночной энцефалопатии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Со стороны кожных покровов и подкожной ткани:

*Распространенные:* сыпь, зуд, макулопапулезные высыпания.

*Нераспространенные:*

- Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, глотки и/или гортани, крапивница (см. раздел 4.4).
- Реакции гиперчувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям
- Пурпура
- Возможное ухудшение уже имеющейся острой диссеминированной красной волчанки.

*Очень редко:*

Мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Сообщалось о случаях фоточувствительности (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительных тканей и костные нарушения:

*Распространенные:* судороги.

Расстройства со стороны почек и мочевых путей:

*Нераспространенные:* почечная недостаточность.

*Очень редко:* острая почечная недостаточность.

Расстройства со стороны репродуктивной системы и груди:

*Нераспространенные:* импотенция.

Расстройства общего характера и обусловленные способом введения:

*Распространенные:* астения.

*Нераспространенные:* потливость.

Исследования:

*Неизвестно:*

- Удлинение QT-интервала на электрокардиограмме (см. раздел 4.4 и 4.5).
- Увеличение содержания глюкозы и мочевой кислоты в крови во время лечения.
- Повышение уровня печеночных ферментов.
- Небольшое увеличение содержания мочевины и креатинина в плазме, обратимое при остановке лечения. Увеличение этих показателей наиболее характерно при стенозе

почечной артерии, артериальной гипертензии на фоне лечения диуретиками, почечной недостаточности.

#### Нарушения обмена веществ и расстройства питания:

*Редко:* гиперкальциемия.

*Неизвестно:*

- Уменьшение калия с наличием гипокалиемии, особенно в популяциях с высоким риском (см. раздел 4.4).
- Повышение уровня калия, обычно транзиторное.
- Гипонатриемия с гиповолемией, содействующие обезвоживанию и ортостатической гипотензии.

### **4.9 Передозировка**

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

Неотложные мероприятия заключаются в быстром удалении препарата 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 вверх. 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: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему/ Ингибиторы АПФ и диуретики, код АТХ: С09ВА04

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

#### Фармакологический механизм действия

*Связанные с НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ А:*

НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А оказывает гипотензивное действие, обусловленное аддитивным синергизмом обоих компонентов.

*Связанные с периндоприлом:*

Периндоприл - ингибитор ангиотензин-преобразующего фермента, который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, сосудосуживающее вещество. 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 при длительном применении, что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках, которое не сопровождается задержкой солей и воды или рефлекторной тахикардией.

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

Действие периндоприла обусловлено активностью его метаболита периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл облегчает работу сердца:

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

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 регионарного кровотока в мышцах.

Тесты с физической нагрузкой также показали улучшение результатов.

*Связанные с индапамидом:*

Индапамид – это сульфаниламидное производное с индольным кольцом, фармакологически связанное с тиазидной группой диуретиков. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Он 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 ФОРТЕ А:*

Независимо от возраста пациентов с гипертензией, НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ А приводит к дозозависимому снижению диастолического и систолического артериального давления как в положении лежа, так и стоя. Гипотензивный эффект сохраняется в течение суток. Уменьшение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифилаксии; прекращение лечения не вызывает эффекта отмены. В ходе клинических испытаний комбинированное назначение периндоприла и индапамида приводило к синергическому гипотензивному эффекту по сравнению с действием каждого из этих компонентов при отдельном приеме.

В PICHEL, мультицентровом рандомизированном двойном слепом активно контролируемом исследовании, оценивалась эхокардиография эффекта комбинации периндоприл/индапамид на LVH (гипертрофию левого желудочка) в сравнении с монотерапией эналаприлом.



В исследовании PICXEL пациенты с гипертензией и LVH (определенная как индекс массы левого желудочка (LVMI) $>120\text{г/м}^2$  у мужчин и  $>100\text{г/м}^2$  у женщин) были рандомизированы как на прием периндоприл тертбутиламина 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/индапамид 0,625 мг или на прием эналаприла 10 мг один раз в день в течение одного года. Доза была адаптирована в соответствии с контролем кровяного давления до 8 мг периндоприла тертбутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида 2,5 мг либо до 40 мг эналаприла раз в день. Только 34% участников исследования остались на дозе периндоприл тертбутиламина 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/индапамид 0,625 мг (versus 20% с дозой Эналаприла 10мг).

К концу лечения LVMI снизился значительно больше в группе периндоприл/индапамид ( $-10,1\text{г/м}^2$ ), чем в группе эналаприла ( $-1,1\text{ г/м}^2$ ) во всех рандомизированных популяциях. Разница в изменении LVMI была  $-8,3$  (95% ДИ (11,5 – 5,0),  $p<0,0001$ ).

Лучший эффект LVMI был достигнут на высоких дозах периндоприл/индапамида, чем заявленные НОЛИПРЕЛ аргинин 2,5мг/0,625мг и НОЛИПРЕЛ аргинин Форте 5мг/1,25мг.

Касательно кровяного давления, оцененная разница среднего между группами в рандомизированных популяциях была  $-5,8$  мм рт ст (95% ДИ (-7,9, -3,7),  $p<0,0001$ ) для систолического кровяного давления и  $-2,3$  мм рт ст (95% ДИ (-3,6, -0,9),  $p=0,0004$ ) для диастолического кровяного давления соответственно. В группе периндоприл/индапамид.

#### *Связанные с периндоприлом:*

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

Максимум гипотензивного эффекта наблюдается через 4-6 ч. после однократного приема и сохраняется на протяжении 24 ч.

Отмечается высокая степень остаточного ингибирования активности ангиотензин-преобразующего фермента через 24 ч. после приема препарата - 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 гипотензивное действие, которое сохраняется в течение 24 ч. Этот эффект проявляется при дозах, при которых диуретическое действие индапамида минимально.

Эффективность гипотензивного действия индапамида пропорциональна его способности улучшать эластичность артерий, снижать ОПСС и сопротивление артериол.

Индапамид способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка.

При превышении доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков их гипотензивная эффективность достигает плато, в то время как нежелательные эффекты становятся все более и 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 метаболизм липидов: триглицериды, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП,
- не влияет на метаболизм углеводов, 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.

ONTARGET исследование было проведено у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками повреждения органов-мишеней. VA NEPHRON-D исследование 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 наблюдается повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая их 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.

ALTITUDE (исследование влияния терапии алискиреном на конечные точки при диабете 2 типа, при сердечно-сосудистой и почечной болезни) было проведено исследование для проверки пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензина II рецепторов 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. Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии и инсульт были численно чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо. Неблагоприятные явления и серьезные побочные эффекты, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) были чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

*Связанные с НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ А:*

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

*Связанные с периндоприлом:*

При приеме внутрь периндоприл быстро абсорбируется, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 час.

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

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, 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 приводит к наступлению стационарного состояния в течение 4 дней.

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 меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходной молекулы замедляется вдвое. 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.

Максимальная 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.

Фармакокинетика не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

### **5.3 Доклинические данные безопасности**

Токсичность НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ А 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 (по сравнению с периндоприлом).

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

Доклинические исследования, проводившиеся отдельно с периндоприлом и индапамидом, не выявили ни генотоксического, ни тератогенного потенциала.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

#### *Центральная часть:*

Моногидрат лактозы

Магния стеарат (E470B)

Мальтодекстрин

Диоксид кремния коллоидный безводный (E551)

Натрия крахмалгликолят (тип А)

#### *Пленочное покрытие:*

Глицерол (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 указания для хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Во избежание попадания влаги плотно закрывать контейнер.

## **6.5 Тип и объем упаковки**

14 или 30 таблеток в белой тубе из полипропилена, с насадкой из полиэтилена низкой плотности с дозирующим отверстием для постепенной выдачи таблеток, с пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей белый сиккативный гель.

Не все расфасовки могут иметься в продаже.

## **6.6 Особые указания по выбрасыванию**

Особых условий не требуется.

### **Условия отпуска:**

По рецепту врача.

## **7. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ, ЗАЯВИТЕЛЕ**

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Франция