

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующие вещества: индапамид + периндоприл.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Препарат Нолипрел Би-форте показан к применению у взрослых.

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

#### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

##### Режим дозирования

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

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

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4)*

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

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

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

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

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

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

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

### Дети

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

### Способ применения

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

## **4.3. Противопоказания**

### Индапамид

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонамидам.
- Умеренное или тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.
- Совместное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» нецелесообразно (см. раздел 4.5).

– Период грудного вскармливания (см раздел 4.6).

#### Периндоприл

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема других ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4).
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Нолипрел Би-форте нельзя принимать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

#### Нолипрел Би-форте

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

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия и др.), сопутствующее применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов, или прокаинамида (риск развития нейтропении и

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

#### Общее для индапамида и периндоприла

##### *Препараты лития*

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

##### *Нарушение функции почек*

Терапия препаратом Нолипрел Би-форте противопоказана пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной

почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов.

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

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

#### *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса*

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

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

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

#### *Содержание калия*

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

#### *Индапамид*

#### *Печеночная энцефалопатия*

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию

печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика.

#### *Фоточувствительность*

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

#### *Водно-электролитный баланс*

##### *Концентрация ионов натрия в плазме крови*

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

##### *Концентрация ионов калия в плазме крови*

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

Необходимо предупреждать риск снижения концентрации ионов калия (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития нарушений ритма.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с удлинённым интервалом QT

на ЭКГ, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств.

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

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

#### *Концентрация ионов кальция в плазме крови*

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

#### *Уровень магния в плазме крови:*

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

#### *Концентрация глюкозы в крови*

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

#### *Мочевая кислота*

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

#### *Диуретические средства и функция почек*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

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

*Клиренс креатинина (КК) = (140 – возраст) x вес/0,814 x концентрация креатинина в*

*плазме крови,*

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

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

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

#### *Спортсмены*

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

#### *Хориоидальный выпот, острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома*

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

#### *Периндоприл*

##### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижении функции почек (включая острую почечную недостаточность) при совместном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). Если двойная

блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим наблюдением специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД.

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

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

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

*Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия*

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

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) (см. разделы 4.5 и 4.8).

Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Незначительное снижение гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

*Реноваскулярная гипертензия*

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

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

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

#### *Повышенная чувствительность, ангионевротический отек*

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

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

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

У пациентов, в анамнезе которых отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме

препаратов этой группы (см. раздел 4.3).

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

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

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

#### *Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации*

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации.

Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, у пациентов, которым необходимо как применение ингибиторов АПФ, так и проведение процедуры десенсибилизации, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее, чем за 24 часа до начала процедуры.

#### *Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)*

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

#### *Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

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

#### *Первичный гиперальдостеронизм*

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

#### *Кашель*

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

#### *Дети*

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

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

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне бессолевой диеты или

длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии, застойной сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

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

#### *Пожилый возраст*

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

#### *Атеросклероз*

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

#### *Сердечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность*

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

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

#### *Пациенты с сахарным диабетом*

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

врачебным контролем.

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

#### *Этнические различия*

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

#### *Хирургическое вмешательство, анестезия*

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

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

#### *Стеноз аортального или митрального клапанов/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*

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

#### *Печеночная недостаточность*

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

#### *Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек этот эффект обычно незначителен. Факторами риска гиперкалиемии являются

почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, совместное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарины, ко-тримоксазол, также известный как комбинация сульфаметоксазол + триметоприм, другие ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус), и особенно антагонистов альдостерона или АРА II.

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

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

#### *Вспомогательные вещества*

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

#### *Содержание натрия*

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Общее для индапамида и периндоприла

### Совместное применение не рекомендуется

#### *Препараты лития*

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

### Совместное применение требует особой осторожности

#### *Баклофен*

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

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты $\geq 3$ г/сутки)*

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

### Совместное применение требует внимания

#### *Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)*

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

#### Индапамид

### Совместное применение требует особой осторожности

#### *Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»*

Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при совместном

назначении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как:

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

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

*Препараты, способные вызывать гипокалиемию*

Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном

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

#### *Сердечные гликозиды*

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

#### *Аллопуринол*

При совместном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

#### Совместное применение требует внимания

#### *Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)*

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

#### *Метформин*

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно «петлевых», при совместном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

#### *Йодсодержащие контрастные вещества*

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

#### *Кальций (соли)*

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

#### *Циклоспорин, такролимус*

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

#### *Кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении)*

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

#### *Периндоприл*

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

#### *Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека*

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

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

#### *Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию*

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

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкальциемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики

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

#### Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

##### *Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен*

Совместное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. раздел 4.3). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

##### *Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина*

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

##### *Экстракорпоральная терапия*

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых), или аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

#### Совместное применение не рекомендуется

##### *Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен*

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), повышен риск развития

гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4).

#### *Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II*

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

#### *Эстрамустин*

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

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

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

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

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

#### Совместное применение требует особой осторожности

#### *Гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты)*

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

### *Калийнесберегающие диуретики*

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

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

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

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

### *Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)*

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

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

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

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

### *Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)*

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

### Совместное применение требует внимания

#### *Гипотензивные средства и вазодилататоры*

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

#### *Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды и прокаинамид*

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

#### *Средства для анестезии*

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

#### *Симпатомиметики*

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

#### *Препараты золота*

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

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Лекарственный препарат Нолипрел Би-форте противопоказан при беременности.

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

## Беременность

### Индапамид

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

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

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

### Периндоприл

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

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

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

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

### Лактация

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

### Индапамид

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его

метаболитов с грудным молоком.

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

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

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

Индапамид противопоказан в период грудного вскармливания.

#### Периндоприл

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

#### Фертильность

##### Общее для индапамида и периндоприла

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

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

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись:

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

#### Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций:

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

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

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

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

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

#### *Российская Федерация:*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

#### *Республика Армения:*

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

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

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: (+374 10) 20-05-05,  
+374 (96) 22 05 05

Эл. почта: [info@ampra.am](mailto:info@ampra.am), [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)  
<http://pharm.am>

*Республика Беларусь:*

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

<http://www.rceth.by>

*Республика Казахстан:*

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

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

Тел.: +7 (7172) 235-135

Эл. почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

<http://www.ndda.kz>

*Кыргызская Республика:*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-92-78

Эл. почта: [pharm@dlsmi.kg](mailto:pharm@dlsmi.kg)

<http://dlsmi.kg>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

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

## Лечение

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

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: С09ВА04

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

#### Механизм действия

##### Нолипрел Би-форте

Комбинация индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

##### Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая артериальное давление.

##### Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). АПФ, или кининаза II,

является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

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

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

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивное действие

Нолипрел Би-форте

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

Лекарственный препарат Нолипрел Би-форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды).

Доказано влияние применения комбинации индапамида и периндоприла на ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию индапамидом 0,625 мг/периндоприлом эрбумином 2 мг

(эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы индапамида до 2,5 мг и периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина), или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе индапамид+периндоприл по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении индапамида 2,5 мг/периндоприла эрбумина 8 мг.

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

### Индапамид

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

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

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

### Периндоприл

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

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

Совместное применение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

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

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

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

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

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

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

#### Дети

Отсутствуют данные о применении Нолипрел Би-форте у детей.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Нолипрел Би-форте

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

### Индапамид

#### Абсорбция

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

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

#### Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 79 %.

#### Биотрансформация и элиминация

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

#### Особые группы пациентов

##### *Нарушение функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика не изменяется.

#### Периндоприл

##### Абсорбция и биодоступность

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

#### Распределение

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

#### Биотрансформация

Периндоприл представляет собой пролекарство. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3-4 часов.

#### Элиминация

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

#### Линейность (нелинейность)

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

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

##### *Нарушение функции почек*

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

##### *Диализ*

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

##### *Цирроз печени*

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

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

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

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

##### *Для индапамида:*

Самые высокие дозы (в 40-8000 раз превышающие терапевтическую дозу), вводимые перорально различным видам животных, показали усиление мочегонных свойств индапамида. Основные симптомы отравления, такие как брадикардия и периферическая вазодилатация, во время исследований острой токсичности индапамида, вводимого внутривенно или внутривентриально, были связаны с фармакологическим действием индапамида.

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

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

*Для периндоприла:*

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Мальтодекстрин

Кремния диоксид коллоидный безводный

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

*Оболочка пленочная:*

Глицерол

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Магния стеарат

Титана диоксид (E171)

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности**

3 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

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

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров (при производстве на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия):

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

По 3 флакона с равным количеством листков-вкладышей в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

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

Нет особых требований к утилизации.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

«Лаборатории Сервьё»/Les Laboratoires Servier

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

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервьё»

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

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Эл. почта: [servier.russia@servier.com](mailto:servier.russia@servier.com)

Республика Армения

Представительство компании «Ле Лаборатуар Сервьё» в Республике Армения

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

Тел.: +374 (10) 50-50-74

Эл. почта: [pvarmenia@servier.com](mailto:pvarmenia@servier.com)

### Республика Беларусь

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

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

Тел.: +375 (17) 306-54-55/56

Эл. почта: [officeBY@servier.com](mailto:officeBY@servier.com)

### Республика Казахстан и Кыргызская республика

ТОО «Сервье Казахстан»

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

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

В Российской Федерации: ЛП-№(001806)-(РГ-RU)

В Республике Армения: ЛП-№(001806)-(ГП-AM)

В Республике Беларусь: ЛП-№001806-ГП-ВУ

В Кыргызской Республике: ЛП-№(001806)-(ГП-KG)

В Республике Казахстан: ЛП-№001806-ГП-KZ

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

В Российской Федерации: 13.02.2023

В Республике Армения: 08.02.2024

В Республике Беларусь: 11.03.2024

В Кыргызской Республике: 09.04.2024

В Республике Казахстан: 26.03.2025

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Нолипрел Би-форте, 2,5 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

Әсер етуші заттар: индапамид + периндоприл.

Үлбірлі қабықпен қапталған әр таблетканың құрамында 2,5 мг индапамид және 10 мг периндоприл аргинині бар (6,79 мг периндоприл негізіне сәйкес келеді).

Дәрілік препаратының құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: лактоза моногидраты – 142,66 мг (4.4 бөлімін қараңыз).

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1 бөлімінде берілген.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Дөңгелек, екі беті дөңес, үлбірлі қабықпен қапталған ақ түсті таблеткалар.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1. Қолданылуы**

Нолипрел Би-форте ересектерде қолдануға көрсетілген.

Нолипрел Би-форте препараты 2,5 мг дозада индапамид пен 10 мг дозада периндоприлмен ем қажет болатын пациенттерде эссенциялық гипертензияны емдеуге арналған.

#### **4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

##### Дозалау режимі

Нолипрел Би-форте дәрілік препаратының 1 таблеткасынан тәулігіне 1 рет.

Нолипрел Би-форте препаратын жекелеген компоненттерінің дозаларына бұрын жүргізілген іріктеуден кейін тағайындау керек. Нолипрел Би-форте препараты бұрын гипотензиялық дәрілік препараттар қабылдамаған пациенттерде артериялық гипертензияның старттық емінде қолданылмауы тиіс.

Егер препарат құрамындағы әсер етуші заттардың бірінің дозасын өзгерту талап етілсе (мысалы, қайта диагностикаланған аурумен, пациент жай-күйінің өзгерісімен немесе дәрілік өзара әрекеттесумен байланысты), жекелеген компоненттерінің дозаларын әркімде жеке таңдау қажет.

## Пациенттердің ерекше топтары

### *Егде жастағы пациенттер (4.4 бөлімін қараңыз)*

Егде жастағы пациенттерде креатинин клиренсі (КК) жасын, дене салмағын және жынысын ескере отырып, есептеледі. Препаратты бүйрек функциясы қалыпты егде жастағы пациенттерге тағайындауға болады, осы орайда, артериялық қысымның (АҚ) төмендеу дәрежесін бақылап отыру керек.

### *Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз)*

Нолипрел Би-форте дәрілік препараты бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар (КК 60 мл/минуттан төмен) пациенттерге қарсы көрсетілімді.

Ем аясында қан плазмасында креатинин және калий концентрациясын жүйелі бақылау қажет.

### *Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер (4.3, 4.4 және 5.2 бөлімдерін қараңыз)*

Нолипрел Би-форте дәрілік препараты бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерге қарсы көрсетілімді.

Бауыр функциясының орташа бұзылуында дозаны түзету қажет емес.

## Балалар

Нолипрел Би-форте дәрілік препаратын, осы жас тобындағы пациенттерде препаратты қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректердің болмауына орай, балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде қолдануға болмайды.

## Қолдану тәсілі

Ішке, дұрысы - таңертең, ас ішу алдында. Таблеткаларды сумен ішіп, бүйіндей жұту керек.

## **4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар**

### Индапамид

- Әсер етуші затқа немесе кез келген басқа сульфонамидтерге аса жоғары сезімталдық.
- Бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы (КК 60 мл/минуттан төмен).
- Бауыр энцефалопатиясы.
- Бауыр функциясының ауыр бұзылуы.
- Гипокалиемия.

- «Пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруға қабілетті антиаритмиялық емес дәрілік заттармен бірге қолдану мақсатқа сай емес (4.5 бөлімін қараңыз).
- Бала емізу кезеңі (4.6 бөлімін қараңыз).

#### Периндоприл

- Әсер етуші затқа немесе ангиотензин өзгертуші ферменттің (АӨФ) кез келген басқа тежегіштеріне аса жоғары сезімталдық.
- Басқа АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында анамнезде ангионевроздық ісінудің (Квинке ісінуі) болуы (4.4 бөлімін қараңыз).
- Тұқым қуалайтын/идиопатиялық ангионевроздық ісіну.
- Жүктілік және бала емізу кезеңі (4.6 бөлімін қараңыз).
- Қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы (шумақтық сүзіліс жылдамдығы (ШСЖ) дене беткейі ауданына 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> аз) бар пациенттерде алискиренмен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттармен бірге қолдану (4.5 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).
- Диабеттік нефропатия бар пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (АРА II) бірге қолдану (4.4 бөлімін қараңыз).
- Валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдану. Нолипрел Би-фортегі валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қолданудан кейін 36 сағат өтпей тұрып қабылдауға болмайды (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).
- Қанның теріс зарядталған беткейлермен жанасуына алып келетін экстракорпоральді ем (4.5 бөлімін қараңыз).
- Бүйрек артерияларының екі жақты айқын стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы (4.4 бөлімін қараңыз).

#### Нолипрел Би-форте

- 6.1 бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- Нолипрел Би-форте дәрілік препаратын, жеткілікті клиникалық тәжірибесінің болмауына орай, гемодиализде жүрген пациенттерде, сондай-ақ декомпенсация сатысындағы емделмеген жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдануға болмайды.

### **4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

#### Сақтықпен

Дәнекер тіннің жүйелі аурулары (оның ішінде жүйелі қызыл жегі, склеродермия және т.б.), аллопуринол, цитостатиктер мен иммунодепрессанттар немесе прокаинамидті (нейтропения мен агранулоцитоздың даму қаупі) қатарлас қолдану, қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ пациенттерде литий препараттарымен, алискирен препараттарымен, диабеттік нефропатиясыз пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (АРА II), алтын препараттарымен, қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (КҚСП), баклофен, кортикостероидтар, неприлизин тежегіштерімен (4.5 бөлімін қараңыз), электрокардиограммада (ЭКГ) QT аралығын ұзаруын туындатуы мүмкін препараттармен, жүрек гликозидтерімен, «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияғы тудыруы мүмкін дәрілік препараттармен қатарлас емдеу, сүйек кеміктік қан түзілуінің бәсеңдеуі, айналымдағы қан көлемінің төмендеуі (диуретиктер қабылдау, тұзсыз диета, құсу, диарея, гемодиализ), жүректің ишемиялық ауруы, цереброваскулярлы аурулар, реноваскулярлы гипертензия, қант диабеті, алғашқы гиперальдостеронизм, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (NYHA жіктеуі бойынша III-V функционалдық класы), бауыр және бүйрек функциясының бұзылулары, гиперурикемия (әсіресе, подаграмен және уратты нефролитиазбен қатар жүретін), АҚ құбылуы, егде жас, жоғары ағынды жарғақшалар қолданумен гемодиализ жүргізу немесе десенсибилизация, тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) аферезімен жасалатын емшара алдында, бүйрек трансплантациясынан кейінгі жай-күй, хирургиялық араласу/анестезия, қолқалық немесе митральді клапан стенозы/гипертрофиялық обструкциялық кардиомиопатия, атеросклероз, қара нәсіл өкілдері (аз білінетін қолдану әсері), спортшылар (допинг-тексеру кезінде оң реакция болуы мүмкін), калий жинқтаушы диуретиктермен, калий препараттарымен қатар жүргізілетін ем немесе плазмадағы калий мөлшері жоғары пациенттерде, гиперкалиемиа, гипонатриемия, ауырлап кеткен аллергологиялық анамнез, анамнездегі пенициллинге аллергиялық реакция.

#### Жалпы индапамид пен периндоприл үшін

##### *Литий препараттары*

Индапамид пен периндоприл біріктірілімін литий препараттарымен бірге қолдану, әдетте, ұсынылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

##### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Нолипрел Би-форте препаратымен ем бүйрек функциясының орташа және ауыр бұзылуы бар (КК 60 мл/минуттан аз) пациенттерге қарсы көрсетілімді Осының

алдында бүйрек функциясының айқын бұзылуы болмаған, артериялық гипертензия бар кейбір пациенттерде ем аясында функционалдық бүйрек жеткіліксіздігінің зертханалық белгілері пайда болуы мүмкін. Бұл жағдайда емдеуді тоқтату керек. Одан әрі препараттардың төмен дозаларын қолдана отырып, біріктірілген емді жаңғыртуға әлде тек препараттардың біреуін қолдануға болады.

Осындай пациенттерге ем басталуынан кейін 2 апта өткен соң, ал әріқарай препарат дозасы таңдалған кезеңде әр 2 ай сайын қандағы калий иондарының және креатинин концентрациясын жүйелі бақылау қажет. Бүйрек жеткіліксіздігі жүректің ауыр жеткіліксіздігі немесе бүйректің бастапқы жеткіліксіздігі бар пациенттерде, оның ішінде, бүйрек артериясының стенозында жиірек туындайды.

Нолипрел Би-форте дәрілік препараты бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек жағдайында қолдануға ұсынылмайды.

#### *Артериялық гипотензия және су-электролит теңгерімінің бұзылуы*

Бастапқы гипонатриемия жағдайында, атап айтқанда, бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде артериялық гипотензияның кенеттен даму қаупі бар. Сондықтан, сусыздану және қан плазмасындағы электролиттер мөлшерінің төмендеу симптомдарына, мысалы, диарея немесе құсудан кейін жүйелі бағалау жүргізу қажет. Осындай пациенттерге қан плазмасындағы электролиттер мөлшерін жүйелі бақылау қажет.

Айқын артериялық гипотензияда изотониялық тұз ерітіндісін вена ішіне енгізу қажет болуы мүмкін.

Транзиторлы артериялық гипотензия емді жалғастыруға қарсы көрсетілім емес. АҚ және айналымдағы қан көлемін қалпына келтіруден кейін төмен дозаларын қолдана отырып, емді жаңғыртуға әлде тек препарат компоненттерінің біреуін қолдануға болады.

#### *Калий мөлшері*

Индапамид пен периндоприлді біріктіріп қолдану, әсіресе, қант диабеті немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде гипокалиемия дамуын болдырмайды. Кез келген гипотензиялық препаратты диуретикпен біріктірілімде қолдану жағдайындағы сияқты, қан плазмасында калий концентрациясын жүйелі бақылау қажет.

#### Индапамид

#### *Бауыр энцефалопатиясы*

Бауыр функциясының бұзылулары болса, тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қабылдау, әсіресе, электролит теңгерімсіздігі жағдайында, бауыр комасына дейін үдеп

кетуі мүмкін бауыр энцефалопатиясының дамуына әкелуі мүмкін. Ондай жағдайда диуретик қабылдауды дереу тоқтату керек.

#### *Фотосезімталдық*

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қабылдау аясында фотосезімталдық реакцияларының даму жағдайлары мәлімделді (4.8 бөлімін қараңыз). Препаратты қабылдау аясында фотосезімталдық реакциялары дамыған жағдайда емдеуді тоқтату керек. Диуретиктермен емді жалғастыру қажет болса, тері жабындарын күн сәулесінің немесе жасанды ультракүлгін сәулелердің әсерінен қорғауға кеңес беріледі.

#### *Су-электролит теңгерімі*

##### *Қан плазмасындағы натрий иондарының концентрациясы*

Қан плазмасындағы натрий иондарының концентрациясын емдеу басталғанша анықтау, ал артынан препаратты қабылдау аясында жүйелі бақылап отыру қажет. Натрий иондары концентрациясының төмендеуі бастапқы сатыда клиникалық симптомдармен қатар жүрмеуі мүмкін, сондықтан жүйелі зертханалық бақылау қажет. Бауыр циррозы бар пациенттерге және егде жастағы пациенттерге натрий иондарының мөлшерін жиірек бақылау көрсетілген (4.8 және 4.9 бөлімдерін қараңыз). Кез келген диуретиктермен емдеу кейде өте күрделі зардаптарымен гипонатриемияны тудыруы мүмкін. Гиповолемиямен қатар жүретін гипонатриемия сусызданудың және ортостаздық гипотензияның дамуына алып келуі мүмкін. Хлор иондары мөлшерінің қатарлас төмендеуі салдарлы компенсаторлық метаболизмдік алкалоз дамуына алып келуі мүмкін: оның туындау жиілігі мен айқындылық дәрежесі мардымсыз.

##### *Қан плазмасындағы калий иондарының концентрациясы*

Гипокалиемиямен бірге калий концентрациясының төмендеуі тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктермен емдеумен байланысты негізгі қауіп болып табылады. Гипокалиемия бұлшықет бұзылыстарын тудыруы мүмкін. Рабдомиолиз жағдайлары, негізінен, ауыр гипокалиемия аясында мәлімделді.

Калий иондарының концентрациясының төмендеу қауіпін (3,4 ммоль/л мөлшерінен аз) жоғары қауіп тобына жататын пациенттердің келесі санаттарына: егде жастағы пациенттерге және/немесе дәрі-дәрмекпен біріктірілген ем қабылдап жүрген де, қабылдап жүрмеген де жүдеп кеткен пациенттерге, ісінулер және асцитпен, жүректің ишемиялық ауруымен, жүрек жеткіліксіздігімен бірге бауыр циррозына шалдыққан пациенттерге ескерту қажет. Осы пациенттерде гипокалиемия жүрек гликозидтерінің уытты әсерін күшейтеді және ырғақ бұзылуының даму қауіпін арттырады.

Жоғары қауіп тобына әрі туа біткен, әрі дәрілік заттар әсерінен болатын ЭКГ-да QT аралығының ұзаруы бар пациенттер де жатады.

Гипокалиемия, сондай-ақ, брадикардия сияқты, жүрек ырғағының ауыр бұзылуларының, әсіресе, өлімге соқтыруы мүмкін «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияның дамуына ықпал етеді. Жоғарыда сипатталған барлық жағдайларда қан плазмасындағы калий иондарының мөлшерін жиірек бақылау қажет. Калий иондары концентрациясының алғашқы өлшеуін ем басталған соң алғашқы аптаның ішінде жүргізу қажет.

Гипокалиемия анықталса, тиісті түзету жүргізілуі тиіс. Қан сарысуындағы төмен магний концентрациясымен байланысты гипокалиемия қан сарысуындағы магний деңгейі түзетілетін сәтке дейін емдеуге төзімді болуы мүмкін.

#### *Қан плазмасындағы кальций иондарының концентрациясы*

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер қан плазмасындағы кальций концентрациясының мардымсыз және уақытша жоғарылауына алып келіп, кальций иондарының бүйрекпен шығарылуын азайтуы мүмкін. Кальций иондары концентрациясының айқын жоғарылауы диагностикаланбаған гиперпаратиреозбен байланысты болуы мүмкін. Қалқанша маңы бездерінің функциясын зерттеу алдында диурездік дәрілер қабылдауды тоқтату керек.

#### *Қан плазмасындағы магний деңгейі:*

Индапамидті қоса, тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қолдану аясында несеппен магний бөлінісінің артуы білінді, бұл гипомагниемия дамуына себеп болуы мүмкін (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

#### *Қандағы глюкоза концентрациясы*

Қант диабеті бар пациенттерде, әсіресе, калий иондарының концентрациясы төмен болғанда қандағы глюкоза концентрациясын бақылап отыру қажет.

#### *Несеп қышқылы*

Қан плазмасындағы несеп қышқылының концентрациясы жоғарылаған пациенттерде подагра ұстамаларының туындау жиілігінің арту үрдісі бар.

#### *Диурездік дәрілер және бүйрек функциясы*

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер бүйрек функциясы қалыпты немесе оның болымсыз бұзылуы бар (креатинин концентрациясы ересек пациенттерде 25 мг/л төмен немесе 220 мкмоль/л) пациенттерде ғана толық шамада тиімді. Егде жастағы пациенттерде қан плазмасындағы креатинин деңгейі жасын, салмағын және жынысын ескере отырып, Кокрофт формуласына сәйкес бағалануы тиіс:

*Креатинин клиренсі (КК) = (140 – жас) x салмақ/0,814 x қан плазмасындағы креатинин концентрациясы,*

онда: жас – пациент жасы жылдармен, салмақ – кг дене салмағы, креатинин концентрациясы – қан плазмасындағы креатинин концентрациясы.

Формула егде жастағы ерлерге сай келеді; егде жастағы әйелдер үшін нәтижені 0,85 коэффициентіне көбейту керек.

Диуретикпен емдеудің басында пациенттерде гиповолемияға орай (су және натрий иондарының шығарылу салдарынан) шумақтық сүзілу жылдамдығының уақытша төмендеуін және қан плазмасында мочевина мен креатинин концентрациясының жоғарылауын байқауға болады. Бұл транзиторлық функционалдық бүйрек жеткіліксіздігі бастапқы қалыпты бүйрек функциясы бар пациенттерге қолайсыз зардаптар төндірмейді, алайда, емдеудің басталуына дейін бұрын болған бүйрек функциясының бұзылуын өршітуі мүмкін.

#### *Спортшылар*

Спортшылар дәрілік препарат құрамында допинг-тест өткізу кезінде оң нәтиже беруі мүмкін әсер етуші зат бар екеніне көңіл бөлу керек.

#### *Хориоидты жалқық, жедел миопия, салдарлы жабық бұрышты глаукома*

Сульфонамид және оның туындылары көру өрісінің ақауымен хориоидты жалқық, өткінші миопия және жедел салдарлы жабық бұрышты глаукоманың дамуына алып келетін идиосинкразиялық реакция дамуын тудыруы мүмкін. Симптомдар жедел басталатын және, әдетте, препаратты қабылдау басталған соң, бірнеше сағат немесе апта ішінде туындайтын көру өткірлігінің кенеттен төмендеуін немесе көздің ауыруын қамтиды. Емдеу жүргізілмесе, жедел жабық бұрышты глаукома қайтымсыз көрмей қалуға алып келуі мүмкін. Бірінші кезекте ем препаратты барынша тез тоқтатумен жүзеге асады. Егер көзішілік қысым бақыланбайтын күйде қалса, дәрі-дәрмекпен шұғыл емдеу немесе хирургиялық араласу қажет болуы мүмкін. Жедел жабық бұрышты глаукоманы дамытатын қауіп факторлары анамнездегі сульфонамид немесе пенициллинге аллергиялық реакциялар болуы мүмкін.

#### *Периндоприл*

##### *Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесін (РААЖ) қосарлы бөгеу*

АӨФ тежегіштерін АРА II немесе алискиренмен бірге қолданғанда артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясы бұзылуының (бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса) туындау қауіпінің артуы туралы деректер бар. Сондықтан АӨФ тежегішін АРА II немесе алискиренмен біріктіру арқылы РААЖ қосарлы бөгеу

ұсынылмайды (4.5 және 5.1 бөлімдерін қараңыз). Егер қосарлы бөгеу абсолютті қажеттілік болса, ол бүйрек функциясын, қан плазмасындағы электролиттер мөлшерін және АҚ жүйелі бақылауымен бірге маманның қатаң қадағалауымен орындалуы тиіс.

АӨФ тежегішін АРА II -мен біріктірілімде қолдану диабеттік нефропатия бар пациенттерде қарсы көрсетілімді және басқа пациенттерде ұсынылмайды (4.3 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

*Калий жинақтайтын диуретиктер, калий препараттары, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштар және тағам қоспалары*

Периндоприл мен калий жинақтайтын диуретиктерді, сондай-ақ калий препараттарын, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштар және тағам қоспаларын бірге қолдануға кеңес берілмейді (4.5 бөлімін қараңыз).

*Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия*

АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемия дамуы туралы хабарламалар бар. Бүйрек функциясы қалыпты және қатарлас қауіп факторлары жоқ пациенттерде нейтропения сирек туындайды. Дәнекер тіннің жүйелі аурулары аясында, сонымен қатар, иммунодепрессанттар, аллопуринол немесе прокаинамид қабылдау аясында немесе осы факторлар біріккенде, әсіресе, бүйрек функциясының бастапқы бұзылуы бар пациенттерде периндоприлді аса сақтықпен қолдану керек.

Кейбір пациенттерде бірқатар жағдайларда антибиотикпен қарқынды емге төзімді ауыр инфекциялық аурулар туындайды. Осындай пациенттерге периндоприл тағайындалғанда қандағы лейкоциттер санын мезгіл-мезгіл бақылап отыруға кеңес беріледі. Пациенттер инфекциялық аурулардың кез келген белгілері туралы (мысалы, тамақтың ауыруы, қызба) дәрігерге хабарлауы тиіс (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Анемия бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде немесе гемодиализде жүрген пациенттерде дамуы мүмкін. Осы орайда, гемоглобин төмендеуі оның жоғары болған бастапқы көрсеткішінен көбірек. Бұл әсері, сірә, дозаға тәуелді емес, бірақ АӨФ тежегіштерінің әсер ету механизмімен байланысты болуы мүмкін. Гемоглобиннің мардымсыз төмендеуі алғашқы 6 ай ішінде болады, артынан ол тұрақты күйде қалады және препаратты тоқтатудан кейін толық қалпына келеді. Осындай пациенттерде емдеуді жалғастыруға болады, алайда, гематологиялық талдаулар жүйелі жасалуы тиіс.

*Реноваскулярлы гипертензия*

АӨФ тежегішін қолдану аясында бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде гипотензия және бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупі артады (4.3 бөлімін қараңыз). Диуретиктер қабылдау қосымша қауіп факторы болуы мүмкін (4.3 бөлімін қараңыз). Бүйрек функциясының нашарлауын қан сарысуындағы креатинин концентрациясының мардымсыз өзгеруінде-ақ, тіпті бүйрек артериясының бір жақты стенозы бар пациенттерде байқауға болады.

Реноваскулярлы гипертензияны емдеу әдісі ревазуляризация болып табылады. Дегенмен де, АӨФ тежегіштерін қолдану операциялық араласуды күтетін пациенттердің осы санатында да, хирургиялық араласу жасау мүмкін емес жағдайда да оң әсерін көрсетуі мүмкін.

Нолипрел Би-форте дәрілік препаратын қолдану анықталған немесе болжанатын бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерге көрсетілмеген, өйткені осындай пациенттерде емді стационар жағдайларында индапамид пен периндоприл біріктірілімінің төменірек дозаларынан бастау керек.

*Жоғары сезімталдық, ангионевроздық ісіну*

АӨФ тежегіштерін, оның ішінде периндоприлді қабылдау кезінде сирек жағдайларда бет, аяқ-қол, ерін, тіл, дауыс қатпарларының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуінің дамуын байқауға болады (4.8 бөлімін қараңыз). Бұл емнің кез келген кезеңінде болуы мүмкін. Симптомдар пайда болғанда периндоприл қабылдау дереу тоқтатылуы тиіс, ал пациент ісіну белгілері толық кетіп қалатын сәтке дейін қадағалануы тиіс. Егер ісіну тек бет пен ерінді жайласа, әдетте, ол өз бетінше басылады, осы орайда симптоматикалық ем ретінде антигистаминдік дәрілерді қолдануға болады.

Көмей ісінуімен қатар жүретін ангионевроздық ісіну өліммен аяқталуға алып келуі мүмкін. Бет, дауыс қатпарларының немесе көмейдің ісінуі тыныс жолдарының обструкциясына алып келуі мүмкін. Осындай симптомдар пайда болғанда тиісті ем жүргізуді дереу бастау, мысалы, 1:1000 арақатынасында (0,3 – 0,5 мл) сұйылтумен тері астына эпинефрин (адреналин) енгізу және/немесе тыныс жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету керек.

Қара нәсілді пациенттерде ангионевроздық ісінудің өте жоғары даму қаупі мәлімделді. АӨФ тежегіштерін қабылдаумен байланыссыз ангионевроздық ісіну анамнезінде аталған пациенттерде осы топқа жететін препараттарды қабылдау кезінде оның даму қаупі жоғары болуы мүмкін (4.3 бөлімін қараңыз).

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерімен ем аясында ішектің ангионевроздық ісінуі дамиды. Осы орайда пациенттерде оқшауланған симптом ретінде немесе жүрек айнумен және құсумен біріккен түрде, кейбір жағдайларда осының алдындағы ангионевроздық ісінусіз немесе С1-эстераза белсенділігінің қалыпты деңгейінде іштің ауыруы аталды. Диагноз құрсақ қуысының компьютерлік томографиясының, ультрадыбыстық зерттеу көмегімен немесе хирургиялық араласу жасалған сәтте қойылды. Симптомдар АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатудан кейін басылды. Сондықтан АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген іш аумағының ауыруы бар пациенттерде дифференциялық диагностика жасау кезінде ішектің ангионевроздық ісінуінің даму мүмкіндігін ескеру қажет.

Периндоприлді құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препараттармен бірге қолдану қарсы көрсетілді, өйткені ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғары (4.3 және 4.5 бөлімдерін қараңыз). Құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препаратты периндоприлді соңғы қабылдаудан кейін 36 сағат өткен соң барып қолдануға болады. Құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препаратты қабылдауды тоқтатудан кейін 36 сағат өтпес бұрын периндоприлді қолдануға болады (4.3 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

АӨФ тежегіштерін неприлизин тежегіштерімен (мысалы, рацекадотрил), mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірге қолдану ангионевроздық ісінуінің жоғары даму қаупіне (мысалы, тыныс алудың бұзылуымен немесе онсыз тыныс жолдарының немесе тілдің ісінуіне) әкелуі мүмкін (4.5 бөлімін қараңыз). АӨФ тежегіштерін бұрын қабылдап жүрген пациенттерде рацекадотрил, mTOR тежегіштері (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және глиптинтер (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) тағайындалғанда сақ болу керек.

#### *Десенсибилизация жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар*

Жарғақ қанатты жәндіктер (аралар, соналар) уымен десенсибилизациялау емі кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерде ұзаққа созылатын, өмірге қатерлі анафилактоидты реакциялардың дамуы туралы жекелеген хабарламалар бар. АӨФ тежегіштерін десенсибилизациялау емшарасынан өтіп жүрген. аллергиялық реакцияларға бейімділігі бар пациенттерде сақтықпен қолдану қажет. Жарғақ қанатты жәндіктер уымен иммундық ем алып жүрген пациенттерге АӨФ тежегішін қолданбау керек. Дегенмен де, АӨФ тежегіштерін қолдану да, десенсибилизациялау емшарасын

жасау да қажет болатын пациенттерде анафилактоидты реакциядан емшараның басталуынан, кем дегенде, 24 сағат уақыт бұрын АӨФ тежегішін уақытша тоқтату арқылы сақтануға болады.

*Тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) аферезін жасау кезіндегі анафилактоидты реакциялар*

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерде декстран сульфатын пайдаланумен ТТЛП аферезін жасау кезінде өмірге қатерлі анафилактоидты реакциялар дамыды. Анафилактоидты реакцияны болдырмау үшін әр аферез емшарасы алдында АӨФ тежегішімен емді уақытша тоқтату керек.

*Гемодиализде жүрген пациенттер*

АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерде жоғары ағынды жарғақшалар (мысалы, AN69®) қолданумен гемодиализ жүргізілгенде анафилактоидты реакциялар аталды. Сондықтан басқа типті жарғақша қолданған немесе басқа фармакотерапиялық топтың гипотензиялық дәрісін қолданған дұрыс.

*Алғашқы гиперальдостеронизм*

Алғашқы гиперальдостеронизм бар пациенттер, әдетте, әсері РААЖ тежелісіне негізделген гипертензияға қарсы препараттарға сезімтал емес.

Сондықтан осындай пациенттерде препаратты қолдану ұсынылмайды.

*Жөтел*

АӨФ тежегішімен ем аясында препаратты тоқтатудан кейін басылатын тоқтаусыз құрғақ жөтел білінуі мүмкін. Пациентте құрғақ жөтел пайда болғанда осы симптомның болжамды ятрогенді сипатын есте ұстау керек. Егер емдеуші дәрігер АӨФ тежегішімен ем пациентке қажет деп санаса, препаратты қабылдауды жалғастыру қажет болуы мүмкін.

*Балалар*

Балалар мен жасөспірімдерде периндоприлді монотерапия ретінде немесе басқа препараттармен біріктірілімде қолдану тиімділігі мен жағымдылығы анықталмаған.

*Артериялық гипотензия және/немесе бүйрек жеткіліксіздігінің қаупі (жүрек жеткіліксіздігі, су-электролит теңгерімінің бұзылуы және т.б. бар пациенттерде)*

Кейбір патологиялық жай-күйлерде бастапқы төмен АҚ, бүйрек артериясының стенозы, жүректің іркілісті жеткіліксіздігі немесе ісінумен және асцитпен бауыр циррозы бар пациенттерде, әсіресе, айқын гиповолемияда және қан плазмасында электролиттер мөлшерінің төмендеуінде (тұзсыз диета немесе диуретиктерді ұзақ

уақыт қабылдау аясында) «ренин-ангиотензин-альдостерон» жүйесінің едәуір белсенуінің білінуі мүмкін.

АӨФ тежегішін қолдану РААЖ бөгелісін тудырады, сондықтан да күрт АҚ төмендеуімен және/немесе функционалдық бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын айғақтайтын қан плазмасындағы креатинин концентрациясының жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін. Бұл құбылыстар препараттың бірінші дозасын қабылдағанда немесе емнің алғашқы екі аптасының ішінде жиірек байқалады. Сирек жағдайларда осы жай-күйлер жедел және басқа емдеу мерзімдерінде дамиды. Осындай жағдайларда емді жаңғырту кезінде препаратты төменірек дозада қолдануға, ал артынан дозаны біртіндеп арттыруға кеңес беріледі.

#### *Егде жас*

Периндоприл қабылдауды бастар алдында функционалдық бүйрек белсенділігін және қан плазмасындағы калий мөлшерін бағалау қажет. Емнің басында, әсіресе, сусыздану мен электролиттерді жоғалту жағдайында АҚ төмендеу дәрежесін ескере отырып, препарат дозасы таңдалады. Осындай шаралар АҚ күрт төмендеуін болдырмауға мүмкіндік береді.

#### *Атеросклероз*

Артериялық гипотензия қаупі барлық пациенттерде болады, алайда, жүректің ишемиялық ауруы және ми қан айналымының жеткіліксіздігі бар пациенттерде препаратты қолдана отырып, ерекше сақтық шарасын қадағалау керек. Осындай пациенттерде емдеуді препараттың төмен дозаларынан бастау керек.

#### *Жүрек жеткіліксіздігі, жүректің ауыр жеткіліксіздігі*

Жүректің ауыр жеткіліксіздігі (NYHA жіктеуі бойынша IV функционалдық класс) бар пациенттерге Нолипрел Би-форте препаратын қолдану көрсетілмеген, өйткені осындай пациенттерде ем индапамид пен периндоприл біріктірілімінің төменірек дозаларынан және мұқият дәрігерлік бақылаумен басталуы тиіс.

Артериялық гипертензия және жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттер бета-адреноблокаторлар қабылдауды тоқтатпауы тиіс: АӨФ тежегіштері бета-адреноблокаторлармен бірге қолданылуы тиіс.

#### *Қант диабеті бар пациенттер*

Инсулинге тәуелді қант диабеті (калий мөлшерінің өздігінен арту қауіптілігі) бар пациенттерде Нолипрел Би-форте препаратымен ем мақсатқа сай емес, өйткені осындай пациенттерде емдеу индапамид пен периндоприлдің ең төмен дозаларынан басталуы және тұрақты дәрігерлік бақылаумен өтуі тиіс.

Бұрын қант төмендететін пероральді препараттар немесе инсулин қабылдаған қант диабеті бар пациенттерде, ал атап айтқанда, АӨФ тежегішімен емнің алғашқы айының ішінде гликемия деңгейін мұқият бақылап отыру керек (4.5 бөлімін қараңыз).

#### *Этностық өзгешеліктер*

Периндоприл, басқа да АӨФ тежегіштері сияқты, қара нәсілді пациенттерде, басқа нәсіл өкілдерімен салыстырғанда, аз білінетін гипертензияға қарсы әсерін айқын көрсетеді. Бұл айырмашылыққа артериялық гипертензия бар қара нәсілді пациенттерде рениннің төмен белсенділігінің жиірек білінетіні себеп болуы мүмкін.

#### *Хирургиялық араласу, анестезия*

АӨФ тежегіштерін қолдану, әсіресе, гипертензияға қарсы әсер ететін анестезияға арналған дәрілерді бірге қолданғанда артериялық гипотензияға алып келуі мүмкін.

Сондықтан, мүмкіндігінше, хирургиялық араласуға дейін бір тәулік бұрын ұзақ әсер ететін АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатуға кеңес беріледі.

#### *Қолқалық немесе митральді клапандар стенозы/гипертрофиялық обструкциялық кардиомиопатия*

АӨФ тежегіштері сол жақ қарыншадан шығарылу жолының обструкциясы бар пациенттерге сақтықпен тағайындалуы тиіс.

#### *Бауыр жеткіліксіздігі*

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында холестаздық сарғаю туындайды. Осы синдром үдеп кеткенде кейде өліммен аяқталатын бауырдың фульминантты некрозы дамуы мүмкін. Осы синдромның даму механизмі түсініксіз. АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында сарғаю пайда болғанда немесе бауыр ферменттері белсенділігінің едәуір жоғарылауында пациентке АӨФ тежегішін қабылдауды тоқтату және жағдай дәрігердің тиісті қадағалауында болу керек (4.8 бөлімін қараңыз).

#### *Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия АӨФ тежегіштерімен, оның ішінде периндоприлмен емдеу кезінде дамуы мүмкін. АӨФ тежегіштері гиперкалиемияны тудыруы мүмкін, өйткені олар альдостеронның босап шығуын тежейді. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде бұл әсері, әдетте, мардымсыз. Гиперкалиемияның қауіп факторлары бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының нашарлауы, 70 жастан асқан кезең, қант диабеті, кейбір қатарлас жай-күйлер, атап айтқанда, дегидратация, жүрек қызметінің жедел декомпенсациясы, метаболизмдік ацидоз, калий жинақтаушы диуретиктерді (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид сияқты), сондай-ақ калий препараттары немесе құрамында калий

бар ас тұзын алмастырғыштарды бірге қолдану, сонымен қатар, қан плазмасында калий мөлшерінің жоғарылауына ықпал ететін басқа препараттарды (мысалы, гепариндер, котримоксазол, сондай-ақ сульфаметоксазол + триметоприм біріктірілімі ретінде белгілі, басқа АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының антагонистерін, ацетилсалицил қышқылын (тәулігіне 3 г және одан көп), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) тежегіштерін және селективті емес қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (ҚҚСП), циклоспорин немесе такролимус сияқты иммунодепрессанттар), әрі әсіресе альдостерон антагонистерін немесе АРА II қолдану болып табылады.

Калий препараттарын, калий жинақтаушы диуретиктерді, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштарды қолдану, әсіресе, бүйрек функциясы төмендеп кеткен пациенттерде қандағы калий мөлшерінің едәуір жоғарылауына алып келуі мүмкін. Гиперкалиемиа жүрек ырғағының күрделі, кейде өлімге ұшырататын бұзылуларына алып келуі мүмкін. АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерде калий жинақтаушы диуретиктер мен АРА II абайлап қолданылу керек, осы орайда, сарысудағы калий деңгейін және бүйрек функциясын бақылап отыру керек.

Егер жоғарыда көрсетілген препараттарды бірге қолдану қажет болса, емдеу қан сарысуындағы калий иондары концентрациясының мөлшерін жүйелі бақылау аясында сақтықпен жүргізілуі тиіс (4.5 бөлімін қараңыз).

#### *Қосымша заттар*

Нолипрел Би-форте дәрілік препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Сирек кездесетін тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактозалық мальабсорбция бар пациенттерге осы препаратты қабылдауға болмайды.

#### *Натрий мөлшері*

Нолипрел Би-форте құрамында таблеткасына 1 ммоль мөлшерінен аз натрий (23 мг) бар, яғни, құрамында натрий мүлде жоқ.

### **4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

#### *Жалпы индапамид және периндоприл үшін*

#### *Бірге қолдану ұсынылмайды*

#### *Литий препараттары*

Литий препараттарын және АӨФ тежегіштерін бірге қолдану кезінде қан плазмасындағы литий мөлшерінің қайтымды жоғарылауы және онымен байланысты

уытты әсерлері мәлімделді. Периндоприл мен индапамид біріктірілімін литий препараттарымен бірге қолдану ұсынылмайды. Осындай ем жүргізу қажет болса, қан плазмасындағы литий мөлшерін жүйелі бақылап отыру керек (4.4 бөлімін қараңыз).

#### Бірге қолдану айрықша сақтықты талап етеді

##### *Баклофен*

Гипертензияға қарсы әсерінің күшеюі. АҚ бақылап отыру, ал қажет болса, гипертензияға қарсы препараттар дозасын түзету керек.

*Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) (ацетилсалицил қышқылының тәулігіне  $\geq 3$  г жоғары дозаларын қоса)*

ҚҚСП (қабынуға қарсы әсер ететін дозадағы ацетилсалицил қышқылы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) тежегіштері және селективті емес ҚҚСП) және АӨФ тежегіштерін бірге қолдану кезінде гипертензияға қарсы әсерінің әлсіреуін байқауға болады. ҚҚСП және АӨФ тежегіштерін бірге қолдану, әсіресе, бүйрек функциясы бастапқы төмен пациенттерде, бүйректің жедел жеткіліксіздігінің дамуын қоса, бүйрек функциясының нашарлау қаупінің артуына және қан сарысуындағы калий мөлшерінің жоғарылауына алып келуі мүмкін. Препарат біріктірілімі мен ҚҚСП қолдану кезінде, әсіресе, егде жастағы пациенттерде сақ болу керек. Пациенттер талапқа сай мөлшерде сұйықтық ішуі тиіс, бірлескен емнің басында да, емдеу үдерісінде мезгіл-мезгіл де бүйрек функциясын бақылап отыруға кеңес беріледі.

#### Бірге қолдану назар аударуды талап етеді

*Трициклды антидепрессанттар, психозға қарсы дәрілер (нейролептиктер)* Осы кластардың препараттары гипертензияға қарсы әсерін күшейтеді және ортостаздық гипотензия (аддитивті әсер) қаупін арттырады.

##### Индапамид

#### Бірге қолдану ерекше сақтануды талап етеді

*«Пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруға қабілетті препараттар*

Гипокалиемияның даму қаупіне орай, индапамидті «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруға қабілетті препараттармен бірге тағайындағанда сақ болу керек, мысалы:

- аритмияға қарсы IA класс (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) және IC класс (флекаинид) дәрілік препараттары;

- аритмияға қарсы III класс дәрілік препараттары (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилий тозилаты, дронедазон);
- нейрорептиктер: фенотиазиндер (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамидтер, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофенондар (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- антидепрессанттар: трициклды антидепрессанттар, серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер (циталопрам, эсциталопрам);
- бактерияға қарсы дәрілер: фторхинолондар (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин); макролидтер (эритромицин вена ішіне енгізу кезінде, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин); котримоксазол;
- азолдар қатарының зеңге қарсы дәрілері (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- безгекке қарсы дәрілер (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- жүрек қыспасына қарсы дәрілер (ранолазин, бепридил);
- ісікке қарсы препараттар және иммуномодуляторлар (вандетаниб, мышьяк триоксиді, оксалиплатин, такролимус, анагрелид);
- құсуға қарсы дәрілер (ондансетрон);
- асқазан-ішек жолы моторикасына әсер ететін дәрілер (цизаприд, домперидон);
- антигистаминдік дәрілер (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- басқа да: пентамидин, дифеманил, винкамин вена ішіне енгізу кезінде, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

Гипокалиемия профилактикасын жүргізу және, қажет болса, оны түзету, QT аралығын бақылап отыру керек.

#### *Гипокалиемияны тудыруға қабілетті препараттар*

Амфотерицин В (в/і), глюко- және минералокортикостероидтар (жүйеі қолдану кезінде), тетракозактид, іш жүргізетін дәрілер, ішек моторикасын көтермелеушілер: гипокалиемияның даму қаупінің артуы (аддитивті әсер). Қан плазмасында калий мөлшерін бақылау, қажет болса – оны түзету қажет. Жүрек гликозидтерін бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерге ерекше көңіл бөлу керек. Ішек моторикасын көтермелемейтін іш жүргізгіш дәрілерді қолдану керек.

### *Жүрек гликозидтері*

Гипокалиемия және/немесе гипомагниемия жүрек гликозидтерінің ұйғтты әсерінің дамуына бейімдейді. Қан плазмасындағы калий мен магний мөлшерін және ЭКГ көрсеткіштерін бақылап отыруға, ал қажет болса, емді түзетуге кеңес беріледі.

### *Аллопуринол*

Индапамидпен бірге қолданғанда аса жоғары сезімталдық реакциялары жиілігінің жоғарылауы болуы мүмкін.

### Бірге қолдану назар аударуды талап етеді

Калий жинақтаушы диуретиктер (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Осындай біріктірілім кейбір пациенттерде негізделген. Осы орайда, гипокалиемия немесе гиперкалиемияны (атап айтқанда, бүйрек жеткіліксіздігі немесе қант диабеті бар пациенттерде) байқауға болады. Егер индапамид пен жоғарыда атап көрсетілген калий жинақтаушы диуретиктерді бірге қолдану қажет болса, қан плазмасындағы калий мөлшерін және ЭКГ параметрлерін бақылап отыру керек. Қажет болса, емдеу сызбасын қайта қарауға болады.

### *Метформин*

Метформинмен бірге қолдану кезінде диуретиктер, әсіресе, «ілімекті» түрлерін қабылдау аясында туындауы мүмкін функционалдық бүйрек жеткіліксіздігі сүт қышқылды ацидоздың даму қаупін арттырады. Егер қан плазмасындағы креатинин концентрациясы ерлерде 15 мг/л (135 мкмоль/л) және әйелдерде 12 мг/л (110 мкмоль/л) мөлшерінен асып кетсе, метформинді қолдануға болмайды.

### *Құрамында йод бар контрастылы заттар*

Диурездік препараттар қабылдау аясында организмнің сусыздануы, әсіресе, құрамында йод бар контрастылы заттардың жоғары дозаларын қолдану кезінде бүйректің жедел жеткіліксіздігінің даму қаупін арттырады. Құрамында йод бар контрастылы заттарды қолданар алдында пациенттерге жоғалтқан сұйықтық орнын толтыру қажет.

### *Кальций (тұздар)*

Бірге қолдану кезінде кальций иондарының бүйрекпен экскрециясының төмендеуі салдарынан гиперкальциемия дамуы мүмкін.

### *Циклоспорин, такролимус*

Тіпті су және натрий иондарының мөлшері қалыпты болса да, қан плазмасындағы циклоспорин концентрациясының өзгеруінсіз қан плазмасында креатинин концентрациясы жоғарылауы мүмкін.

### *Кортикостероидтар, тетракозактид (жүйелі қолдану кезінде)*

Гипертензияға қарсы әсерінің азаюы (кортикостероидтар қолдану аясындағы тұз және су іркілісі).

### Периндоприл

Клиникалық зерттеулер деректері АӨФ тежегіштерін, АРА II немесе алискиренді бірге қолдану нәтижесінде РААЖ қосарлы бөгеудің, РААЖ әсер ететін тек бір препарат қолданылатын оқиғалармен салыстырғанда, артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының төмендеуі (бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса) сияқты жағымсыз құбылыстардың туындау жиілігінің артуына алып келетінін көрсетті (4.3, 4.4 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

### **Ангиневроздық ісінудің даму қаупін арттыратын дәрілік препараттар**

АӨФ тежегіштерін валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдану қарсы көрсетілімді, өйткені ол ангионевроздық ісіну қаупін арттырады (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз). Валсартан + сакубитрил біріктірілімін периндоприлдің соңғы дозасын қолданудан кейін 36 сағат өткен соң барып қолдануға болады. Периндоприлді валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қолданудан кейін 36 сағат өткен соң барып қолдануға болады (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

АӨФ тежегіштерін рацекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірге қолдану ангионевроздық ісінудің жоғары қаупіне әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

### **Гиперкалиемия тудыратын дәрілік препараттар**

Қан сарысуындағы калий деңгейінің, әдетте, қалып шегінде қалатынына қарамастан, Нолипрел Би-форте қабылдап жүрген кейбір пациенттерде гиперкалиемия туындауы мүмкін.

Кейбір дәрілік препараттар немесе препараттар кластары гиперкалиемияның даму жиілігін арттыруы мүмкін: алискирен, калий тұздары, калий жинақтаушы диуретиктер (мысалы, спиронолактон, триамтерен немесе амилорид), АӨФ тежегіштері, АРА II,

ҚҚСП, гепариндер, иммунодепрессанттар (циклоспорин немесе такролимус сияқты), триметоприм және ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), өйткені триметоприм, белгілі болғандай, амилорид сияқты калий жинақтаушы диуретик тәрізді әсер етеді. Осы дәрілік препараттар біріктірілімі гиперкалиемияның даму қаупін арттырады. Сондықтан Нолипрел Би-фортені жоғарыда аталған препараттармен бірге қолдану ұсынылмайды. Егер бірге қолдану көрсетілсе, оларды сақтықпен және қан сарысуындағы калий деңгейін жиі бақылаумен қолдану керек.

#### Бірге қолдану қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз)

##### *Алискирен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттар*

АӨФ тежегіштерін құрамында алискирен бар дәрілік препараттармен бірге қолдану қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар (ШСЖ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дене беткейі ауданына) пациенттерде қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз). Гиперкалиемияның, бүйрек функциясы нашарлауының, жүрек-қантамырлық ауруға шалдығу мен өлімге ұшыраудың даму қаупі артады.

##### *АӨФ тежегіштерімен және ангиотензин рецепторларының антагонистерімен бірлескен ем*

Диабеттік нефропатия бар пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (АРА II) қолдану қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз).

##### *Экстракорпоральді ем*

Диализ немесе кейбір жоғары ағынды жарғақшалар пайдаланылатын гемофилтрация (мысалы, полиакрилонитрилді) немесе декстран сульфаты пайдаланылатын тығыздығы төмен липопротеиндер аферезі сияқты қанның теріс зарядталған беткейлермен жанасуына алып келетін экстракорпоральді емдеу әдістері, ауыр анафилактоидты реакциялардың даму қаупінің артуына орай, қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз). Егер пациентке экстракорпоральді емдеу қажет болса, диализдік жарғақшаның басқа типін немесе гипертензияға әсер препараттардың басқа класын пайдалану мүмкіндігін қарастыру керек.

#### Бірге қолдану ұсынылмайды

##### *Алискирен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттар*

Қант диабетінсіз немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ (ШСЖ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дене беткейі ауданына) пациенттерде гиперкалиемия дамуының, бүйрек функциясы

нашарлауының және жүрек-қантамырлық ауруға шалдығу жиілігінің артуы мен өлімге ұшырау жиілігі жоғары (4.4 бөлімін қараңыз).

#### *АРА II және АӨФ тежегіштерімен емді біріктіру*

Қолда бар әдеби деректер бойынша, анықталған атеросклероз ауруы, жүрек жеткіліксіздігі немесе нысана-ағзалардың зақымдануымен қант диабеті бар пациенттерде АРА II және АӨФ тежегіштерін бір мезгілде қолдану, РААЖ әсер ететін тек бір препаратты қолданған оқиғалармен салыстырғанда, артериялық гипотензия, естен тану, гиперкалиемия және бүйрек функциясы нашарлауының (бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса) даму жиілігінің артуына алып келеді. РААЖ қосарлы бөгелісін қолдану (мысалы, АРА II және АӨФ тежегіштерін бір мезгілде қолданған жағдайда) бүйрек функциясы, қан плазмасындағы калий мөлшері және АҚ қатаң бақыланатын бірлі-жарым жағдайлармен шектелуі тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

#### *Эстрамустин*

Бірге қолдану ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі) сияқты жағымсыз әсерлердің даму қаупінің артуына алып келуі мүмкін.

*Калий жинақтаушы диуретиктер (мысалы, триамтерен, амилорид) және калий (тұздар)*

Гиперкалиемия (өліммен аяқталуы мүмкін), әсіресе, бүйрек функциясының бұзылуында (гиперкалиемиямен байланысты аддитивті әсерлер).

Периндоприлді жоғарыда аталған дәрілік препараттармен біріктіру ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз). Егер, дегенмен де, бірге қолдану көрсетілсе, оларды алдын ала сақтану шарасын қадағалаумен және қан сарысуындағы калий мөлшерін жүйелі бақылаумен қолдану керек.

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігінде спиронолактон қолдану ерекшеліктері әріқарай мәтін бойынша сипатталған («Бірге қолдану ерекше сақтануды талап етеді» қосалқы бөлімін қараңыз).

#### Бірге қолдану ерекше сақтануды талап етеді

##### *Гипогликемиялық дәрілер (инсулин, қант төмендететін пероральді препараттар)*

Эпидемиологиялық зерттеулер АӨФ тежегіштерін және гипогликемиялық дәрілерді (инсулиндер, қант төмендететін пероральді препараттар) бірге қолданудың инсулин және ішке қабылданатын гипогликемиялық дәрілердің гипогликемиялық әсерін тура гипогликемияның дамуына дейін күшейтуі мүмкін екенін көрсетті. Осындай әсерін,

бәрінен ықтималды, бірлескен емнің алғашқы апталарының ішінде, сондай-ақ бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде байқауға болады.

#### *Калий жинақтамайтын диуретиктер*

Диуретиктер қабылдап жүрген пациенттерде, әсіресе, гиповолемия және/немесе тұз концентрациясының төмендеуі бар пациенттерде периндоприлмен емнің басында шектен тыс АҚ төмендеуін байқауға болады, оның даму қаупін диурездік дәріні тоқтату жолымен, периндоприлмен емді бастар алдында жоғалтқан сұйықтықты және тұздарды толықтырумен, сондай-ақ периндоприлді әріқарай біртіндеп арттырылатын төмен дозада тағайындаумен азайтуға болады.

*Артериялық гипертензияда* диуретиктермен ем аясында гиповолемия және/немесе тұз концентрациясының төмендеуі бар пациенттерде диуретиктер АӨФ тежегішін қолдану басталғанша тоқтатылуы тиіс (осы орайда, калий жинақтамайтын диуретикті кешірек қайта тағайындауға болады) немесе АӨФ тежегіші ол әріқарай біртіндеп арттырылатын төмен дозада тағайындалуы тиіс.

*Диуретиктерді жүректің іркілісті жеткіліксіздігі жағдайында қолдану кезінде* АӨФ тежегіші, мүмкін, бір мезгілде қолданылатын калий жинақтамайтын диуретик дозасын азайтудан кейін өте төмен дозада тағайындалуы тиіс. Барлық жағдайларда бүйрек функциясы (креатинин концентрациясы) АӨФ тежегіштері қолданылатын алғашқы апталарда бақыланып отыруы тиіс.

#### *Калий жинақтаушы диуретиктер (эплеренон, спиронолактон)*

Эплеренон немесе спиронолактонды тәулігіне 12,5 мг-ден 50 мг дейінгі дозаларда және АӨФ тежегіштерінің төмен дозаларын қолдану:

Сол жақ қарыншаның < 40% лықсыту фракциясымен және бұрын қолданылған АӨФ тежегіштерімен және «ілімекті» диуретиктермен NYHA жіктеуі бойынша II-IV функционалдық класына жататын жүректің созылмалы жеткіліксіздігінің емінде, әсіресе, препараттардың осындай біріктіріліміне қатысты нұсқаулар қадағаланбаған жағдайда гиперкалиемия қаупі (өліммен аяқталуы мүмкін) болады.

Дәрілік препараттардың осындай біріктірілімін қолданар алдында гиперкалиемия мен бүйрек функциясы бұзылуының жоқ екеніне көз жеткізіп алу қажет.

Қандағы креатинин және калий концентрациясын жүйелі бақылап отыру ұсынылады: емдеудің алғашқы айында апта сайын және одан кейін ай сайын.

#### *Плазминогеннің рекомбинантты тіндік белсендіргіштері (rtPA, алтеплаза)*

Жедел ишемиялық инсульт кезіндегі тромболитикалық ем үшін АӨФ тежегіштері мен алтеплаза алып жүрген пациенттерде ангионевроздық ісінудің жоғары даму қаупі болуы мүмкін.

#### Бірге қолдану назар аударуды талап етеді

Гипотензиялық дәрілер және вазодилататорлар

Осы препараттарды бірге қолдану периндоприлдің гипертензияға қарсы әсерін күшейтуі мүмкін. Нитроглицерин және басқа нитраттармен немесе басқа вазодилататорлармен бірге қолдану кезінде қосымша АҚ төмендеуі мүмкін.

*Аллопуринол, цитостатикалық және иммунодепрессиялық дәрілер, жүйелі кортикостероидтар және прокаинамид*

АӨФ тежегіштерімен бірге қолдану лейкопенияның жоғары қаупімен қатар жүруі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

#### *Анестезияға арналған дәрілер*

АӨФ тежегіштері жалпы анестезияға арналған бірқатар дәрілердің гипотензиялық әсерін күшейтуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

#### *Симпатомиметиктер*

Симпатомиметиктер АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерін әлсіретуі мүмкін.

#### *Алтын препараттары*

АӨФ тежегіштерін, оның ішінде, периндоприлді және инъекциялық алтын препаратын (натрий ауротиомалаты) бірге қолдану аясында пациенттерде нитритоидты реакциялардың (бет терісінің гиперемиясы, жүрек айну, құсу, гипотензия сияқты симптомдармен) сирек жағдайлары жөнінде хабарланды.

### **4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

Нолипрел Би-форте дәрілік препараты жүктілік кезінде қарсы көрсетілімді. Нолипрел Би-форте дәрілік препараты бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілімді. Ана үшін емнің маңызын бағалау және бала емізуді тоқтату немесе препаратты қабылдауды тоқтату шешімін қабылдау қажет.

#### Жүктілік

#### Индапамид

Индапамидті жүкті әйелдерде қолдану деректері жоқ немесе шектеулі (300-ден аз жүктілік нәтижесі). Жүктіліктің III триместрінде тиазидті диуретиктерді ұзақ уақыт

қолдану анада гиповолемияны, сондай-ақ жатыр-плаценталық қан ағымының төмендеуін тудыруы мүмкін, бұл фетоплаценталық ишемияға және шарананың даму кідірісіне әкелуі мүмкін.

Жануарларда жүргізілген зерттеулерде тұқым өрбіту функциясына тікелей немесе тікелей емес уытты әсері анықталмады.

Алдын ала сақтану шарасы ретінде индапамидті жүктілік кезінде қолданбауға кеңес беріледі.

#### Периндоприл

Қазіргі таңда жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдау кезіндегі тератогенді қауіп туралы сенімді эпидемиологиялық деректер жоқ, алайда, шарана дамуының бұзылу қаупінің біршама артуын жоққа шығаруға болмайды. Жүктілікті жоспарлап жүрген пациент әйелдерге дәрілік препаратты тоқтату және, егер тек АӨФ тежегіштерімен ем қажет болмаса, жүктілік кезінде қолдануға рұқсат етілген басқа гипотензиялық дәрілерді тағайындау керек. Жүктілік анықталғанда АӨФ тежегіштерімен емді дереу тоқтату, ал қажет болса, басқа ем тағайындалу керек.

Жүктіліктің II және III триместрлерінде АӨФ тежегіштерімен емнің адамда шаранаға фетоуытты әсерін (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бассүйек сүйектерінің баяу оссификациясы) және жаңа туған нәрестеге уытты әсерін (бүйрек жеткіліксіздігі, гипотензия, гиперкалиемия) көрсететіні белгілі.

Егер пациент әйел жүктіліктің II триместрінен бастап АӨФ тежегіштерін қабылдаса, бассүйек күйін және бүйрек функциясын бағалау үшін шарананы ультрадыбыстық зерттеуден өткізуге кеңес беріледі.

Аналары жүктілік кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдаған сәбилер гипотензия тұрғысынан мұқият тексерілуі тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

#### Лактация

Нолипрел Би-форте дәрілік препараты бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілімді.

#### Индапамид

Қазіргі таңда индапамид немесе оның метаболиттерінің емішек сүтімен бөлінуі туралы нақты ақпарат жоқ.

Жаңа туған нәрестеде сульфонамид туындыларына жоғары сезімталдық және гипокалиемия дамуы мүмкін.

Жаңа туған нәрестелер/сәбилер үшін қауіпін жоққа шығаруға болмайды.

Индапамид құрылымы жағынан тиазидті диуретиктерге жақын, оларды қолдану емішек сүті мөлшерінің азаюын немесе лактация бәсеңдеуін тудырады.

Индапамид бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілімді.

#### Периндоприл

Периндоприлді бала емізу кезеңінде қолдануға қатысты ақпарат болмауына орай, оны қабылдауға кеңес берілмейді, әсіресе, жаңа туған және шала туған нәрестелерді емізу кезінде қауіпсіздік бейіні жедел зерттелген басқа препараттарды қолданған дұрыс.

#### Фертильділік

##### Жалпы индапамид және периндоприл үшін

Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығының зерттеуінде егеуқұйрықтардың екі жынысының да фертильділігіне әсер болмауы көрсетілді. Болжамды түрде, адамдағы фертильділігіне ықпалы жоқ.

#### **4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері**

Әсер етуші заттың екеуі де, әрқайсысын жеке алғанда да, индапамид + периндоприл біріктірілімінде де автокөлік немесе басқа механизмдерді басқару қабілетіне әсерін көрсетпейді. Кейбір пациенттерде, әсіресе, емнің басында немесе жүргізілетін емге басқа гипотензиялық препараттарды қосқанда АҚ төмендеуімен байланысты жеке реакциялар туындауы мүмкін. Соның салдарынан автокөлік немесе басқа механизмдерді басқару қабілетіне нұқсан келуі мүмкін.

#### **4.8. Жағымсыз реакциялар**

##### Қауіпсіздік бейін түйіндемесі

Периндоприл «ренин-ангиотензинальдостерон» жүйесін (РААЖ) тежейтін әсерін көрсетеді және индапамид қабылдау аясында калий иондарының бүйрекпен шығарылуын азайтады. Нолипрел Би-форте дәрілік препаратын қолдану аясында пациенттердің 6%-да гипокалиемияның дамуы (калий мөлшері 3,4 ммоль/л-ден аз) білінді.

Ең көп жиі жағымсыз реакциялар:

- индапамид үшін: гипокалиемия, аллергиялық және демікпелік реакцияларға пациенттерде, негізінен, терідегі аса жоғары сезімталдық реакциялары және макула-папулезді бөртпе;
- периндоприл үшін: бас айналу, бас ауыру, парестезия, дисгевзия, көрудің бұзылуы, вертиго, құлақтағы шыңыл, артериялық гипотензия, жөтел, енгігу, іштің ауыруы, іш қату, диспепсия, диарея, жүрек айну, құсу, терінің қышынуы, тері бөртпесі, бұлшықеттердің түйілуі және астения.

Жағымсыз реакциялар кестелік түйіндемесі

Клиникалық зерттеулер және/немесе маркетингтен кейінгі қадағалау кезінде байқалған жағымсыз реакциялар жиілігі келесі бөліктеу түрінде берілген: өте жиі ( $\geq 1/10$ ); жиі ( $\geq 1/100$ , бірақ  $< 1/10$ ); жиі емес ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); сирек ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); өте сирек ( $< 1/10\ 000$ ); жиілігі белгісіз (қолжетімді деректер бойынша жиілігін есептеу мүмкін емес).

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл
Инфекциялар және инвазиялар	Ринит	-	Өте сирек
Эндокриндік бұзылулар	Диурезге қарсы гормонның талапқа сай емес секреция синдромы (ДҚГТСС)	-	Сирек
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Эозинофилия	-	Жиі емес*
	Агранулоцитоз (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек
	Аплазиялық анемия	Өте сирек	-
	Панцитопения	-	Өте сирек
	Лейкопения	Өте сирек	Өте сирек
	Нейтропения (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Өте сирек
	Гемоліздік анемия	Өте сирек	Өте сирек
	Тромбоцитопения (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Аса жоғары сезімталдық (аллергиялық және демікпелік реакцияларға бейімділігі бар пациенттерде, негізінен, теріде болатын реакциялар)	Жиі	

<b>Метаболизм және тамақтану бұзылулары</b>	Гипогликемия (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз)	-	Жиі емес*
	Гиперкалиемия, препаратты тоқтату кезінде қайтымды (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Жиі емес*
	Гипонатриемия (4.4 бөлімін қараңыз)	Жиі емес	Жиі емес*
	Гипохлоремия	Сирек	-
	Гипомагниемия	Сирек	-
	Гиперкальциемия	Өте сирек	-
	Гипокалиемия	Жиі	-
<b>Психикалық бұзылулар</b>	Көңіл-күйдің құбылуы	-	Жиі емес
	Депрессия	-	Жиі емес*
	Ұйқының бұзылуы	-	Жиі емес
	Сананың шатасуы	-	Өте сирек
<b>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар</b>	Бас айналу	-	Жиі
	Бас ауыру	Сирек	Жиі
	Парестезия	Сирек	Жиі
	Дисгевзия	-	Жиі
	Ұйқышылдық	-	Жиі емес*
	Естен тану	Жиілігі белгісіз	Жиі емес*
	Инсульт, жоғары қауіп тобындағы пациенттерде шамадан тыс АҚ төмендеуі салдарынан болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Өте сирек

	Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердегі бауыр энцефалопатиясы (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	-
<b>Көру мүшесі тарапынан бұзылулар</b>	Көрудің бұзылуы	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Миопия (4.4 бөлімін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	-
	Анық көрмеу	Жиілігі белгісіз	-
	Жедел жабық бұрышты глаукома	Жиілігі белгісіз	-
	Хориоидты жалқық	Жиілігі белгісіз	-
<b>Есту мүшесі және құлақ иірі тарапынан бұзылулар</b>	Вертиго	Сирек	Жиі
	Құлақтағы шыңыл	-	Жиі
<b>Жүрек тарапынан бұзылулар</b>	Жүрек соғуын сезіну	-	Жиі емес*
	Тахикардия	-	Жиі емес*
	Стенокардия (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Өте сирек
	Жүрек ырғағының бұзылулары (оның ішінде, брадикардия, қарыншалық тахикардия және жүрекшелер фибрилляциясы)	Өте сирек	Өте сирек
	Миокард инфарктісі, жоғары қауіп тобындағы пациенттерде шамадан тыс АҚ төмендеуі салдарынан болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Өте сирек

	«Пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардия (өліммен аяқталауы мүмкін) (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	-
<b>Тамырлар тарапынан бұзылулар</b>	Артериялық гипотензия және онымен байланысты симптомдар (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Жиі
	Васкулит	-	Жиі емес*
	Қан кернеулер	-	Сирек *
	Рейно синдромы	-	Жиілігі белгісіз
<b>Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар</b>	Жөтел (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Жиі
	Ентігу	-	Жиі
	Бронх түйілуі	-	Жиі емес
	Эозинофилиялық пневмония	-	Өте сирек
<b>Асқазан-ішек бұзылулары</b>	Іштің ауыруы	-	Жиі
	Іш қату	Сирек	Жиі
	Диарея	-	Жиі
	Диспепсия	-	Жиі
	Жүрек айну	Сирек	Жиі
	Құсу	Жиі емес	Жиі
	Ауыз қуысы шырышты қабығының құрғауы	Сирек	Жиі емес
	Панкреатит	Өте сирек	Өте сирек
<b>Бауыр және өт шығару жолдары</b>	Гепатит (4.4 бөлімін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	Өте сирек

<b>тарапынан бұзылулар</b>	Бауыр функциясының бұзылуы	Өте сирек	-
<b>Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар</b>	Терінің қышынуы	-	Жиі
	Тері бөртпесі	-	Жиі
	Макула-папулезді бөртпе	Жиі	-
	Есекжем (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Жиі емес
	Ангиневроздық ісіну (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Жиі емес
	Пурпура	Жиі емес	-
	Қатты тер бөлінісі	-	Жиі емес
	Фотосезімталдық реакциясы	Жиілігі белгісіз	Жиі емес*
	Пемфигрид	-	Жиі емес*
	Псориаз өршуі	-	Сирек *
	Көп пішінді эритема	-	Өте сирек
	Уытты эпидермалық некролиз	Өте сирек	-
	Стивенс-Джонсон синдромы	Өте сирек	-
<b>Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар</b>	Бұлшықеттердің түйілуі	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Бұрыннан бар жүйелі қызыл жегінің болжамды нашарлауы	Жиілігі белгісіз	-
	Артралгия	-	Жиі емес*

	Миалгия	Жиілігі белгісіз	Жиі емес*
	Бұлшықет әлсіздігі	Жиілігі белгісіз	-
	Рабдомиолиз	Жиілігі белгісіз	-
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар</b>	Бүйрек жеткіліксіздігі	Өте сирек	Жиі емес
	Бүйректің жедел жеткіліксіздігі	-	Сирек
	Анурия/олигурия	-	Сирек *
<b>Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар</b>	Эректильді дисфункция	Жиі емес	Жиі емес
<b>Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар</b>	Астения	-	Жиі
	Кейде қуысының ауыруы	-	Жиі емес*
	Дімкәстану	-	Жиі емес*
	Шеткері ісінулер	-	Жиі емес*
	Қызба	-	Жиі емес*
	Қатты қалжырау	Сирек	-
<b>Зертханалық және құралмен тексеру деректері</b>	Қандағы мочевина концентрациясының жоғарылауы	-	Жиі емес*
	Қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы	-	Жиі емес*
	Гипербилирубинемия	-	Сирек
	«Бауыр» ферменттері белсенділігінің жоғарылауы	Жиілігі белгісіз	Сирек

	Гемоглобин және гематокрит төмендеуі (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Өте сирек
	Қандағы глюкоза концентрациясының жоғарылауы	Жиілігі белгісіз	-
	Қандағы несеп қышқылы концентрациясының жоғарылауы	Жиілігі белгісіз	-
	ЭКГ-да QT аралығының ұзаруы (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	-
<b>Жарақаттар, уыттанулар және емшаралар асқынулары</b>	Құлап қалу	-	Жиі емес*

\* Өздігінен келіп түскен хабарламалар бойынша анықталған жағымсыз реакциялар жиілігін бағалау клиникалық зерттеулер нәтижелерінің деректері негізінде жүргізілді.

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы:

Индапамид 1,5 және 2,5 мг дозаларында қан плазмасындағы калий концентрациясы бойынша салыстырылатын II және III фазадағы зерттеулер кезінде индапамидтің дозаға тәуелді әсері анықталды:

- 1,5 мг индапамид: қан плазмасындағы калий концентрациясы 4-6 апта емделуден кейін пациенттердің 10%-да < 3,4 ммоль/л, пациенттердің 4%-да < 3,2 ммоль/л мөлшерінде байқалды. Емдеудің 12 аптасынан соң қан плазмасындағы калий концентрациясының орташа төмендеуі 0,23 ммоль/л құрады.
- 2,5 мг индапамид: қан плазмасындағы калий концентрациясы 4-6 апта емделуден кейін пациенттердің 25%-да < 3,4 ммоль/л, пациенттердің 10%-да < 3,2 ммоль/л мөлшерінде байқалды. Емдеудің 12 аптасынан соң қан плазмасындағы калий концентрациясының орташа төмендеуі 0,41 ммоль/л құрады.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препараттың тіркеуден кейін күмән тудырған жағымсыз реакциялары туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге Еуразия экономикалық одағына мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйелері арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

#### *Ресей Федерациясы*

Денсаулық сақтау саласын қадағалау жөніндегі федералдық қызмет (Росздравнадзор)

Мекенжайы: 109012, Мәскеу қ., Славян алаңы, 4 үй, 1 құрылыс

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. пошта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

[www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### *Армения Республикасы:*

«Дәрілер мен медициналық технологиялар орталығы» МКЕҰ

Мекенжайы: 0051, Ереван қ., Комитас даңғ. 49/5

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

Дәрілер қауіпсіздігін мониторингтеу бөлімінің жедел желісі:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. пошта: [info@ampra.am](mailto:info@ampra.am), [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

<http://pharm.am>

#### *Беларусь Республикасы*

«Денсаулық сақтау сараптамалары мен сынақтарының орталығы» УК

Мекенжайы: 220037, Минск, Товарищеский тұйық көшесі, 2 а үй

Тел.: + 375 (17) 242-00-29

Факс: + 375 (17) 242-00-29

Эл. пошта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by) <http://www.rceth.by>

#### *Қазақстан Республикасы*

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

Мекенжайы: 010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов көш., 13 («Нұрсәулет 2» БО),

Тел.: + 7 (7172) 235-135

Эл. пошта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

<http://www.ndda.kz>

*Қырғыз Республикасы:*

Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар департаменті

Мекенжайы: 720044, Бішкек қ., 3-я линия көш., 25

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. пошта: [pharm@dlsmi.kg](mailto:pharm@dlsmi.kg)

<http://dlsmi.kg>

#### **4.9. Артық дозалану**

##### Симптомдары

Артық дозаланудың ең зор ықтималды симптомы кейде жүрек айну, құсу, құрысулармен, бас айналу, ұйқышылдық, сананың шатасуымен, анурияға (гиповолемия нәтижесінде) ұласуы мүмкін олигуриямен бірге артериялық гипотензия болып табылады. Су-электролит бұзылулары да (гипонатриемия, гипокалиемия) туындауы мүмкін.

##### Емдеу

Қолданылуы қажетті алғашқы шаралар қабылданған препаратты жылдам шығарумен жүзеге асады: мамандандырылған орталық жағдайларында асқазанды шаю және/немесе белсендірілген көмір қабылдап, одан кейін су-электролит теңгерімін қалпына келтіру.

Айқын АҚ төмендеуі жағдайында пациентті аяғын сәл көтеріңкіреп, шалқасынан «жату» қалпына көшіру керек.

Қажет болса, сұйықтық көлемін толықтыруды изотониялық тұз ерітіндісін вена ішіне инфузиялау жолымен (мысалы, натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісінің венаішілік инфузиясы) немесе сұйықтық көлемін толықтырудың кез келген басқа тәсілімен орындауға болады. Периндоприлдің белсенді түрі - периндоприлатты организмнен диализ көмегімен шығаруға болады (5.2 бөлімін қараңыз).

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

## 5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін дәрілер; ангиотен өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері, біріктірілімдер; АӨФ тежегіштері және диуретиктер.

АТХ коды: С09ВА04

Нолипрел Би-форте – құрамында индапамид пен периндоприл аргинині бар біріктірілген препарат. Нолипрел Би-форте дәрілік препаратының фармакологиялық қасиеттері өзінде компоненттердің әрқайсысының жекелеген қасиеттерін біріктіреді.

### Әсер ету механизмі

#### Нолипрел Би-форте

Индапамид пен периндоприл біріктірілімі олардың әрқайсысының гипертензияға қарсы әсерін күшейтеді.

#### Индапамид

Индапамид фармакологиялық қасиеттері бойынша тиазидті диуретиктерге жақын сульфонамидтер тобына жатады. Индапамид Генле ілмегінің кортикальді сегментінде натрий иондарының кері сіңірілуін тежейді, бұл натрий, хлор иондарының және аз дәрежеде калий мен магний иондарының бүйрекпен шығарылуының артуына алып келіп, сол арқылы диурезді күшейтеді және артериялық қысымды төмендетеді.

#### Периндоприл

Периндоприл – I ангиотензинді II ангиотензинге өзгертетін фермент тежегіші (ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіші). АӨФ немесе кининаза II – I ангиотензинді тамыр тарылтатын зат - II ангиотензинге өзгеруін де, тамыр кеңейтетін әсері бар брадикининнің белсенді емес гептапептидке дейін ыдырауын да жүзеге асыратын экзопептидаза болып табылады.

Нәтижесінде периндоприл:

- альдостерон секрециясын төмендетеді;
- теріс кері байланыс қағидаты бойынша қан плазмасындағы ренин белсенділігін арттырады;
- ұзақ уақыт қолдану кезінде, негізінен, бұлшықет пен бүйректің тамырларына әсер ету себебінен болатын жалпы шеткері тамыр кедергісін (ЖШТК) азайтады. Бұл әсерлер натрий иондарының және сұйықтықтың іркілісімен немесе рефлекторлық тахикардия дамуымен қатар жүрмейді.

Периндоприл алдыңғы жүктеме мен кейінгі жүктемені төмендеті отырып, миокард жұмысын қалыпқа түсіреді. Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ) бар пациенттерде гемодинамика көрсеткіштерінің зерттеуінде анықталды:

- жүректің сол жақ және оң жақ қарыншаларында толу қысымының төмендеуі;
- ЖШТК төмендеуі;
- Жүрек лықсуының артуы және жүрек индексінің көтерілуі;
- бұлшықеттік шеткері қан ағымының күшеюі.

#### Фармакодинамикалық әсерлері

##### Нолипрел Би-форте гипертензияға қарсы әсері

Нолипрел Би-форте дәрілік препараты «тік тұрған» күйде де, «жатқан» қалыпта да диастолалық та, систолалық та АҚ-на дозаға тәуелді гипертензияға қарсы әсерін көрсетеді. Гипертензияға қарсы әсері 24 сағат бойы сақталады. Тұрақты емдік әсері емнің басталуынан 1 сағаттан аз уақыт өткен соң дамиды және тахифилаксиямен қатар жүрмейді. Емдеуді тоқтату «тоқтату» синдромын тудырмайды.

Нолипрел Би-форте дәрілік препараты сол жақ қарынша гипертрофиясы (СҚГ) дәрежесін азайтады, артериялардың серпімділігін жақсартады, ЖШТК төмендетеді, липидтер метаболизміне (жалпы холестерин, тығыздығы жоғары липопротеиндер (ТЖЛП) және тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) холестерині, триглицеридтер) ықпал етпейді.

Индапамид пен периндоприл біріктірілімін қолданудың, эналаприлмен салыстырғанда, СҚГ-на ықпалы дәлелденген. Тәулігіне бір рет 0,625 мг индапамид/2 мг периндоприл эрбуминімен (2,5 мг периндоприл аргининіне баламалы) немесе 10 мг дозадағы эналаприлмен ем қабылдаған артериялық гипертензия мен СҚГ бар пациенттерде және индапамид дозасын 2,5 мг дейін және периндоприл эрбумині дозасын 8 мг дейін (10 мг периндоприл аргининіне баламалы) немесе эналаприлді 40 мг дейін тәулігіне бір рет арттырғанда индапамид + периндоприл тобында, эналаприл тобымен салыстырғанда, сол жақ қарынша салмағы индексінің (СҚСИ) өте мәнді төмендеуі білінді. Осы орайда, 2,5 мг индапамид/8 мг периндоприл эрбуминін қолдану кезінде СҚСИ мәнінің ең көп елеулі әсері білінеді.

Индапамидпен және периндоприлмен біріктірілген ем аясында, эналаприлмен салыстырғанда, өте айқын гипертензияға қарсы әсері білінді.

##### Индапамид

Препаратты ең төмен диурездік әсер ететін дозаларда қолданғанда гипертензияға қарсы әсері көрініс береді.

Индапамидтің гипертензияға қарсы әсері ЖШТК азаюымен ірі артериялардың серпімділік қасиеттерін жақсартумен байланысты.

Индапамид СКГ дәрежесін азайтады, қан плазмасындағы липидтер: триглицеридтер, жалпы холестерин, ТТЛП, ТЖЛП концентрациясына; көмірсу алмасуға ықпал етпейді (оның ішінде қатарлас қант диабеті бар пациенттерде).

### Периндоприл

Периндоприл ауырлығы кез келген дәрежедегі артериялық гипертензия емінде тиімді. Препарат гипертензияға қарсы әсеріне бір рет ішке қабылдаудан кейін, көп дегенде, 4-6 сағаттан соң жетеді және 24 сағат бойы сақталады. Препаратты қабылдаудан кейін 24 сағаттан соң АӨФ айқын (80% шамасында) қалдықтық тежелісі байқалады.

Периндоприл қан плазмасындағы ренин белсенділігі төмен де, қалыпты да пациенттерде гипертензияға қарсы әсерін көрсетеді.

Тиазидті диуретиктерді бірге қолдану гипертензияға қарсы әсер ету айқындылығын күшейтеді. Бұдан бөлек, АӨФ тежегіші мен тиазидті диуретикті біріктіру диуретиктерді қабылдау аясында гипокалиемианың даму қаупінің де төмендеуіне әкеледі.

### Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

#### *Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесін (РААЖ) қосарлы бөгеу*

АӨФ тежегіші ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (АРА II) қолданылатын біріктірілген емге жүргізілген клиникалық зерттеулер деректері бар.

Анамнезінде жүрек-қантамырлық немесе цереброваскулярлық ауруы әлде нысана-ағзаның расталған зақымдануымен қатар жүретін 2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеулер, сондай-ақ 2 типті қант диабеті мен диабеттік нефропатия бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілді.

Зерттеу деректерінде, біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде, бүйрек және/немесе кардиоваскулярлық оқиғалардың туындауына және өлімге ұшырау көрсеткішіне елеулі оң әсер анықталмады, ал монотерапия алған пациенттермен салыстырғанда, гиперкалиемиа, бүйректің жедел жеткіліксіздігі және/немесе артериялық гипотензияның даму қаупі жоғарылаған.

АӨФ тежегіштері мен АРА II топтар ішіндегі фармакодинамикалық қасиеттерінің ұқсас екенін ескере отырып, аталған нәтижелерді кез келген басқа препараттардың, АӨФ тежегіштері мен АРА II кластары өкілдерінің өзара әрекеттесуінде күтуге болады. Сондықтан диабеттік нефропатия бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін

ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен біріктірілімде қолдану қарсы көрсетілімді.

2 типті қант диабеті және бүйректің созылмалы ауруы немесе жүрек-қантамыр ауруы әлде осы аурулардың бірігуі бар пациенттерде алискиренді АРА II немесе АӨФ тежегішімен стандартты емге қосудан болатын оң әсерінің клиникалық зерттеу деректері бар. Зерттеу қолайсыз нәтижелердің туындау қаупінің артуына байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қантамырлық өлім және инсульт, плацебо тобымен салыстырғанда, алискирен қабылдап жүрген пациенттер тобында жиірек туындады. Сонымен қатар, жағымсыз құбылыстар және ерекше мүдде тудыратын күрделі жағымсыз құбылыстар (гиперкалиемиа, артериялық гипотензия және бүйрек функциясының бұзылулары), плацебо тобына қарағанда, алискирен тобында жиірек тіркелді.

### Балалар

Балаларда Нолипрел Би-форте қолдану жөнінде деректер жоқ.

## **5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері**

### Нолипрел Би-форте

Индапамид пен периндоприлді бірге қолдану, оларды бөлек қолданумен салыстырғанда, олардың фармакокинетикалық сипаттамаларын өзгертпейді.

### Индапамид

#### Сіңірілуі

Индапамид асқазан-ішек жолынан тез және толық сіңіріледі. Қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына препарат ішке қабылдаудан кейін 1 сағаттан соң жетеді.

#### Таралуы

Қан плазмасының ақуыздарымен байланысы 79% құрайды.

#### Биотрансформациясы және элиминациясы

Жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) 14-24 сағатқа созылады (орта есеппен, 18 сағат). Препаратты қайталап қолдану оның организмде жинақталуына алып келмейді. Негізінен несеппен (енгізілген дозаның 70%-ы) және нәжіспен (22%-ы) белсенді емес метаболиттер түрінде шығарылады.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде фармакокинетикасы өзгермейді.

##### Сіңірілуі және биожетімділігі

Ішке қабылдаудан кейін периндоприл тез сінеді, ал шындық концентрациясына 1 сағат ішінде жетеді. Периндоприлдің жартылай шығарылу кезеңі 1 сағатқа тең. Ас ішу периндоприлдің периндоприлатқа айналуын баяулатып, осылайша, биожетімділігіне ықпал етеді. Сондықтан периндоприлді тәулігіне бір рет таңертең ас ішу алдында қабылдау керек.

#### Таралуы

Байланыспаған периндоприлаттың таралу көлемі 0,2 л/кг жуық. Периндоприлаттың қан плазмасы ақуыздарымен, ең алдымен, АӨФ-мен байланысы периндоприл концентрациясына тәуелді және 20% жуық құрайды.

#### Биотрансформациясы

Периндоприл ізашар дәрі түрінде болады. Ішке қабылданған периндоприлдің жалпы мөлшерінің 27% жуығы периндоприлат белсенді метаболиті түрінде қан ағымына түседі. Белсенді периндоприлаттан тыс, фармакологиялық белсенділігі жоқ тағы 5 метаболит түзіледі. Периндоприлат қан плазмасындағы шындық концентрациясына 3-4 сағат ішінде жетеді.

#### Элиминациясы

Периндоприлат организмнен несеппен шығарылады, ал бос фракциясының соңғы жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) 17 сағатқа жуық созылады, соның нәтижесінде тепе-теңдік күйіне 4 тәулік ішінде жетеді.

#### Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Периндоприл дозасы мен оның қан плазмасындағы концентрациясы арасында желілік тәуелділік көріністелді.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### *Егде жастағы пациенттер*

Периндоприлаттың шығарылуы егде жастағы пациенттерде, сондай-ақ жүрек немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде төмендейді.

##### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясының бұзылуында дозаны бұзылу дәрежесіне қарай (креатинин клиренсі) түзеткен дұрыс.

##### *Диализ*

Периндоприлаттың диализдік клиренсі 70 мл/мин.

##### *Бауыр циррозы*

Бауыр циррозы бар пациенттерде периндоприл фармакокинетикасы өзгерген сипатта болады: бастапқы молекуласының бауырлық клиренсі екі есе төмендеген. Дегенмен де,

түзілген периндоприлат мөлшері азаймайды, ал, демек, дозаны түзету қажет емес (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Индапамид пен периндоприл біріктірілімінің, олардың компоненттеріне қарағанда, біршама көп уыттылығы бар. Бүйрек көріністері, сірә, егеуқұйрықтарда күшеймейді. Алайда, біріктірілім иттерде асқазан-ішек уыттануын, ал буаз ұрғашыларда уытты әсерін тудырады, сірә, бұл егеуқұйрықтарда (периндоприлмен салыстырғанда) тератогенді әсерсіз күшейеді.

Дегенмен де, осы жағымсыз әсерлері пайдаланылған емдік дозалардан едәуір асып кететін дозалар деңгейлерінде көрініс береді.

*Индапамид үшін:*

Жануарлардың әр алуан түрлеріне пероральді енгізілген (емдік дозасынан 40-8000 есе асып кететін) ең жоғары дозалары индапамидтің несеп айдау қасиеттерінің күшеюін көрсетті. Вена ішіне немесе құрсақ ішіне енгізілген индапамидтің жедел уыттылығының зерттеулері кезіндегі брадипноэ және шеткері вазодилатация сияқты негізгі улану симптомдары индапамидтің фармакологиялық қасиетімен байланысты болды.

Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығының зерттеулерінде эмбриоуытты немесе тератогенді әсері анықталмады, фертильділігінің бұзылуы болмады.

Зерттеулер индапамидтің мутагенді немесе канцерогенді қасиеттеріне қатысты теріс нәтижесін көрсетті.

*Периндоприл үшін:*

Созылмалы пероральді уыттылық зерттеулерінде (егеуқұйрықтарда және маймылдарда) нысана-ағза бүйрек болып табылады, осы ретте зақымдану қайтымды сипатта болады.

In vitro немесе in vivo зерттеулерінде мутагенді қасиеттері байқалмады.

Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығының зерттеулерінде (егеуқұйрықтарда, тышқандарда, үй қояндарында және маймылдарда) эмбриоуыттылық немесе тератогенділік белгілері анықталмады. Алайда, класс ретінде ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштерінің кеміргіштер мен үй қояндарында төлдің өліп қалуына және туа біткен зардаптарына әкеле отырып, ұрықтың кешірек даму сатыларына қолайсыз әсерінің бар екені көрсетілді: бүйрек зақымдануы, әрі пери- және

постнатальді өлімге көп ұшырау байқалды. Еркек те, ұрғашы да егеуқұйрықтарда фертильділігінің бұзылуы болмады.

Егеуқұйрықтар мен тышқандарда жүргізілген ұзақ мерзімді зерттеулерде канцерогенді қасиеттері байқалмады.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

Лактоза моногидраты

Магний стеараты

Мальтодекстрин

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

Натрий карбоксиметилкрахмалы (А типі)

*Үлбірлі қабық:*

Глицерол

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Магний стеараты

Титанның қостотығы (E171)

### **6.2. Үйлесімсіздік**

Қатысты емес.

### **6.3. Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

### **6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары**

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

### **6.5. Бастапқы қаптаманың сипаты және ішіндегісі**

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіргіш гель бар тығынмен жабдықталған полипропилен кұтыда.

1 кұтыдан қосымша парақпен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

Стационарларға арналған қаптама («СЕРВЬЕ РУС» ЖШҚ», Ресей өндірісінде):

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіргіш гель бар тығынмен жабдықталған полипропилен кұтыда.

3 кұтыдан қосымша парақтардың бірдей санымен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

**6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары және препаратпен жасалатын манипуляциялар**

Жойылуына қойылатын ерекше талаптар жоқ.

**7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

«Лаборатории Сервье»/Les Laboratoires Servier

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

**7.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі**

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Ресей Федерациясы

«Сервье» АҚ

Мекенжайы: 125196, Мәскеу қ., Лесная көш., 7 үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 937-07-00

Эл. пошта: [servier.russia@servier.com](mailto:servier.russia@servier.com)

Армения Республикасы

«Ле Лаборатуар Сервье» компаниясының Армения Рспубликасындағы өкілдігі

Мекенжайы: 0002, Ереван қ., Кентрон, Амирян көш., 15, 100 дүкен

Тел.: +374 (10) 50-50-74

Эл. пошта: [pvarmenia@servier.com](mailto:pvarmenia@servier.com)

Беларусь Республикасы

Беларусь Республикасындағы «Les Laboratoires Servier» (Француз Республикасы) УАҚ өкілдігі

Мекенжайы: 220030, Минск қ., Мясников көш., 70, 303 кеңсе

Тел.: +375 (17) 306-54-55/56

Эл. пошта: [officeBY@servier.com](mailto:officeBY@servier.com)

Қазақстан Республикасы және Қырғыз Республикасы

«Сервье Қазақстан» ЖШС

Мекенжайы: 050020, Алматы қ., Достық даңғ., 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. пошта: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

Ресей Федерациясында: ЛП-№(001806)-(РГ-RU)

Армения Республикасында: ЛП-№(001806)-(ГП-AM)

Беларусь Республикасында: ЛП-№001806-ГП-ВУ

Қырғыз Республикасында: ЛП-№(001806)-(ГП-KG)

Қазақстан Республикасында: ЛП-№001806-ГП-KZ

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

Ресей Федерациясында: 13.02.2023

Армения Республикасында: 08.02.2024

Беларусь Республикасында: 11.03.2024

Қырғыз Республикасында: 09.04.2024

Қазақстан Республикасында: 26.03.2025

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Нолипрел Би-форте дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын «Интернет» ақпараттық-телекоммуникация желісіндегі Еуразия экономикалық одағының <http://ees.eaunion.org>. ақпараттық порталынан қарауға болады.

*Дата утверждения 06.05.2026.*