

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Нолипрел Аргинин, 0,625 мг+2,5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші заттар: индапамид + периндоприл

Үлбірлі қабықпен қапталған әрбір таблеткада 0,625 мг индапамид және 2,5 мг аргинин периндоприлі бар (1,6975 мг периндоприл негізіне сәйкес келеді).

Дәрілік препараттың құрамында болуын ескеру қажет қосымша заттар: лактоза моногидраты – 74,455 мг (4.4-бөлімді қараңыз).

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1-бөлімде келтірілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Ақ түсті, екі жағында сызығы бар үлбірлі қабықпен қапталған ұзынша таблеткалар.

Сындыру сызығы таблетканы бөлуге арналмаған.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

Нолипрел Аргинин препараты ересектерде қолдануға арналған.

- Эссенциальді гипертензия;
- Артериялық гипертензиясы және 2 типті қант диабеті бар пациенттерде микротамырлық асқынулардың (бүйрек тарапынан) және жүрек-қантамырлар аурулары кезінде макротамырлық асқынулардың даму қаупін азайту үшін.

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Эссенциальді гипертензия

Нолипрел Аргинин дәрілік препараты 1 таблеткадан тәулігіне 1 рет.

Мүмкіндігінше препаратты қабылдау бір компонентті препараттардың дозаларын таңдаудан басталады. Клиникалық қажеттілік туындаған жағдайда монотерапиядан кейін бірден Нолипрел Аргинин препаратымен біріктірілген ем тағайындау мүмкіндігін қарастыруға болады.

Артериялық гипертензиясы және 2 типті қант диабеті бар пациенттерде микротамырлық асқынулардың (бүйрек тарапынан) және жүрек-қантамырлар ауруларынан макротамырлық асқынулардың даму қаупін азайту үшін

Нолипрел Аргинин дәрілік препараты 1 таблеткадан тәулігіне 1 рет. 3 ай емнен кейін, жағымдылығы жақсы болған жағдайда, Нолипрел Аргинин дәрілік препараты дозасын тәулігіне 1 рет 2 таблеткаға дейін (немесе Нолипрел Аргинин Форте дәрілік препараты 1 таблеткадан, тәулігіне 1 рет) арттыруға болады.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер (4.4-бөлімді қараңыз)

Бүйрек функциясы мен артериялық қысымды (АК) бағалағаннан кейін препаратпен емдеуді тағайындау керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз)

Нолипрел Аргинин дәрілік препараты бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерге (креатинин клиренсі (КК) 30 мл/мин төмен) қолдануға болмайды.

Бүйрек функциясы орташа бұзылған пациенттерде (КК 30-60 мл/мин) емді Нолипрел Аргинин дәрілік препаратының құрамына кіретін препараттардың қажетті дозаларынан (монотерапия түрінде) бастау ұсынылады.

КК 60 мл/мин тең немесе одан асатын пациенттерге дозаны түзету қажет етілмейді. Ем аясында қан плазмасындағы креатинин мен калий концентрациясын үнемі бақылау қажет.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер (4.3, 4.4 және 5.2 бөлімдерін қараңыз)

Нолипрел Аргинин дәрілік препаратын бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Бауыр функциясының орташа бұзылуы кезінде дозаны түзету қажет емес.

Балалар

Нолипрел Аргинин дәрілік препаратын осы жас тобындағы пациенттерде препаратты қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректердің болмауына байланысты 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде қолдануға болмайды.

Қолдану тәсілі

Ішке, қолайлысы таңертең, тамақтанар алдында. Таблеткаларды сумен іше отырып, тұтастай жұту керек.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

Индапамид

- Әсер етуші затқа немесе кез келген басқа сульфонамидтерге аса жоғары сезімталдық.
- Бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (КК 30 мл/мин төмен).
- Бауыр энцефалопатиясы.
- Бауыр функциясының ауыр бұзылуы.
- Гипокалиемиа.

Периндоприл

- Әсер етуші затқа немесе ангиотензин өзгертетін ферменттің (АӨФ) кез келген басқа тежегіштеріне аса жоғары сезімталдық.
- Басқа АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында анамнездегі ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі) (4.4 бөлімін қараңыз).
- Тұқым қуалайтын/идиопатиялық ангионевроздық ісіну.
- Жүктілік (4.4 бөлімін қараңыз)
- Қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылулары бар пациенттерде алискиренмен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттармен біріктіріп қолдану (шумақтық сүзілу жылдамдығы (ШСЖ) дене беткейінің ауданына 60 мл/мин/1,73 м² аз) (4.5 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).
- Диабеттік нефропатиямен ауыратын пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (АРА II) бірге қолдану (4.4 бөлімін қараңыз).
- Валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдану. Валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қолданғаннан кейін Нолипрел Аргинин 36 сағаттан ерте қабылдауға болмайды (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).
- Қан теріс зарядталған беткейлермен жанасуына әкелетін экстракорпоральді ем (4.5 бөлімін қараңыз).
- Бүйрек артерияларының айқын екіжақты стенозы немесе жұмыс істейтін жалғыз бүйрек артериясының стенозы (4.4 бөлімін қараңыз).

Нолипрел Аргинин

- 6.1 бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- Жеткілікті клиникалық тәжірибенің болмауына байланысты Нолипрел Аргинин препаратын гемодиализдегі пациенттерде, сондай-ақ декомпенсация сатысында емделмеген жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдануға болмайды.

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Сақтықпен

Дәнекер тіннің жүйелік аурулары (оның ішінде жүйелі қызыл жегі, склеродермия және

т. б.), аллопуринолды, цитостатиктерді және иммуносупрессанттарды немесе прокаинамидті (нейтропения мен агранулоцитоздың даму қаупі) қатар қолдану, қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ пациенттерде литий препараттарымен, алискирен препараттарымен қатар емдеу, ангиотензин II рецепторларының антагонистері (АРА II) диабеттік нефропатиясы жоқ пациенттерде, алтын препараттарымен, қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (ҚҚСП), баклофенмен, кортикостероидтармен, неприлизин тежегіштерімен (4.5 бөлімін қараңыз), электрокардиограммада (ЭКГ) QT аралығының ұзаруын тудыруы мүмкін препараттармен, жүрек гликозидтерімен, «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруы мүмкін дәрілік препараттармен, сүйек кемігінің қан түзілуі тежелуімен, айналымдағы қан көлемінің төмендеуімен (диуретиктерді қабылдау, тұзсыз диета, құсу, диарея, гемодиализ), жүректің ишемиялық ауруы, цереброваскулярлық аурулар, реноваскулярлық гипертензия, қант диабеті, бастапқы гиперальдостеронизм, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (NYHA жіктеуі бойынша II-IV функционалды класс), бауыр мен бүйрек функциясының бұзылуы, гиперурикемия (әсіресе подагра және урат нефролитиазымен бірге жүреді), АҚ тұрақсыздығы, егде жас, жоғары ағымды жарғақшалармен гемодиализ жүргізу немесе десенсибилизация, төмен тығыздықтағы липопротеин аферезі (ТТЛА) процедурасына дейін, бүйрек трансплантациясынан кейінгі жағдай, хирургиялық араласым/анестезия, аорта немесе митральді клапан стенозы/гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия, атеросклероз, қара нәсіл өкілдері (қолданудың айқын әсері аз), спортшылар (допинг-бақылау кезінде оң реакция болуы мүмкін), калий жинақтаушы диуретиктермен, калий препараттарымен немесе плазмадағы калий мөлшері жоғары пациенттерде қатар жүретін ем, гиперкалиемия, гипонатриемия, ауыр аллергологиялық анамнез, анамнезде пенициллинге аллергиялық реакция.

Индапамид пен периндоприлге ортақ

Құрамында индапамид пен периндоприл аргининінің төмен дозасы бар Нолипрел Аргинин дәрілік препаратын қолдану препараттың жекелеген компоненттерін қолдануға рұқсат етілген ең аз дозаларда қабылдаумен салыстырғанда гипокалиемияны қоспағанда, жағымсыз әсерлер жиілігінің айтарлықтай төмендеуімен қатар жүрмейді (4.8 бөлімін қараңыз). Емнің басында пациент бұрын қабылдамаған екі гипотензивті препаратпен идиосинক্রазия даму жиілігінің жоғарылауын жоққа шығаруға болмайды. Пациентті мұқият бақылау бұл қауіпті барынша азайтуға мүмкіндік береді.

Литий препараттары

Индапамид пен периндоприлді литий препараттарымен бірге қолдану әдетте ұсынылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар (КК 30 мл/мин кем) пациенттерге Нолипрел Аргинин препаратымен емдеуге болмайды. Бұрын бүйрек функциясының айқын бұзылуынсыз артериялық гипертензиясы бар кейбір пациенттерде ем аясында бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің зертханалық белгілері пайда болуы мүмкін. Бұл жағдайда емдеуді тоқтату керек. Бұдан әрі препараттардың төмен дозаларын қолданумен біріктірілген емді қалпына келтіруге немесе препараттардың біреуін ғана қолдануға болады.

Мұндай пациенттерге қандағы калий мен креатинин концентрациясын үнемі бақылау қажет – ем басталғаннан кейін 2 аптадан кейін және препараттың дозасы таңдалған кезеңде әр 2 ай сайын. Бүйрек жеткіліксіздігі жүректің ауыр жеткіліксіздігі немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде, соның ішінде бүйрек артериясының стенозында жиі кездеседі.

Нолипрел Аргинин дәрілік препараты бүйрек артерияларының екі жақты стенозы жағдайында 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 симптомдарын және қан плазмасындағы электролиттердің азаюын, мысалы, диареядан немесе құсудан кейін жүйелі түрде бағалау қажет. Мұндай пациенттерде қан плазмасының электролиттерін үнемі бақылап отыру қажет.

Ауыр артериялық гипотензия кезінде изотониялық тұзды ерітіндіні вена ішіне енгізу қажет болуы мүмкін.

Өтпелі артериялық гипотензия емді жалғастыруға қарсы көрсетілім болып табылмайды. Айналымдағы қан көлемі мен АҚ қалпына келтірілгеннен кейін төмен дозаларды қолданып емді қалпына келтіруге болады немесе препараттың тек бір компонентін қолдануға болады.

Калий мөлшері

Индапамид пен периндоприлді біріктіріп қолдану, әсіресе қант диабеті немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде гипокалиемияның дамуына кедергі келтірмейді. Кез келген гипертензиялық препаратты диуретиктермен біріктіріп қолданған жағдайда қан плазмасындағы калий концентрациясын үнемі бақылап отыру қажет.

Индапамид

Бауыр энцефалопатиясы

Бауыр функциясының бұзылуы болған кезде тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қабылдау, әсіресе электролиттік теңгерімсіздік жағдайында, бауыр энцефалопатиясының дамуына, ол бауыр комасына дейін үдеуіне әкелуі мүмкін. Мұндай жағдайда диуретик қабылдауды дереу тоқтатқан жөн.

Фотосезімталдық

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қабылдау аясында фотосезімталдық реакцияларының даму жағдайлары туралы хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Препаратты қабылдау аясында фотосезімталдық реакциялары дамыған жағдайда емдеуді тоқтату керек. Диуретиктермен емдеуді жалғастыру қажет болған жағдайда теріні күн сәулесінің немесе жасанды ультракүлгін сәулелердің әсерінен қорғау ұсынылады.

Су-электролиттік теңгерім

Қан плазмасындағы натрий иондарының

концентрациясы

Қан плазмасындағы натрий иондарының концентрациясын емдеу басталғанға дейін анықтау керек, содан кейін препаратты қабылдау аясында үнемі бақылап отыру керек. Бастапқы кезеңде натрий иондары концентрациясының төмендеуі клиникалық симптомдармен қатар жүрмеуі мүмкін, сондықтан үнемі зертханалық бақылау қажет. Бауыр циррозы бар пациенттерге және егде жастағы пациенттерге натрий иондарын жиі бақылау көрсетіледі (4.8 және 4.9 бөлімдерін қараңыз). Кез келген диуретиктермен емдеу гипонатриемияны тудыруы мүмкін, кейде оның өте ауыр салдары болады. Гиповолемиямен қатар жүретін гипонатриемия сусыздану мен ортостаздық гипотензияның дамуына әкелуі мүмкін. Хлор иондарының қатар жүретін төмендеуі қайталама компенсаторлық метаболизмдік алкалоздың дамуына әкелуі мүмкін: оның пайда болу жиілігі мен ауырлық дәрежесі елеусіз.

Қан плазмасындағы калий иондарының концентрациясы

Гипокалиемиямен калий концентрациясының төмендеуі тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктермен емдеуге байланысты негізгі қауіп болып табылады. Гипокалиемия бұлшықет бұзылыстарын тудыруы мүмкін. Рабдомиолиз жағдайлары туралы негізінен ауыр гипокалиемия жағдайында хабарланды.

Жоғары қауіп тобы пациенттерінің келесі санаттарында калий иондары концентрациясының төмендеу қаупін (3,4 ммоль/л-ден аз) ескерту қажет: біріктірілген

дәрі-дәрмекпен ем қабылдайтын және ем қабылдамайтын егде жастағы және/немесе әлсіреген пациенттер, ісіну және асцитпен бауыр циррозы бар пациенттер, жүректің ишемиялық ауруы, жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер. Гипокалиемия бұл пациенттерде жүрек гликозидтерінің уытты әсерін күшейтеді және ырғақ бұзылулары туындау қаупін арттырады.

Жоғары қауіп тобына сонымен қатар туа біткен және дәрілік заттардың әсерінен туындаған ЭКГ-да QT аралығы ұзарған пациенттер жатады. Гипокалиемия, сондай-ақ брадикардия жүрек ырғағының ауыр бұзылулары дамуына, әсіресе фатальді болуы мүмкін «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияға ықпал етеді. Жоғарыда сипатталған барлық жағдайларда қан плазмасындағы калий иондарының мөлшерін жиі бақылау қажет. Калий иондарының концентрациясын алғашқы өлшеу ем басталғаннан кейінгі бірінші аптада жүргізілуі керек.

Гипокалиемия анықталған кезде тиісті түзету жүргізілуі тиіс. Қан сарысуындағы магнийдің төмен концентрациясымен байланысты гипокалиемия қан сарысуындағы магний деңгейі реттелгенге дейін емдеуге резистентті болуы мүмкін.

Қан плазмасындағы кальций иондарының концентрациясы

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер бүйрек арқылы кальций иондарының шығарылуын азайтып, қан плазмасындағы кальций концентрациясының шамалы және уақытша жоғарылауына әкелуі мүмкін. Кальций иондары концентрациясының айқын жоғарылауы диагноз қойылмаған гиперпаратиреозға байланысты болуы ықтимал. Қалқанша маңы бездерінің функциясын зерттемес бұрын диуретикалық препараттар қабылдауды тоқтату керек.

Қан плазмасындағы магний деңгейі

Индапамидті қоса, тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қолдану аясында гипомagneмияның дамуына себеп болуы мүмкін несеппен магний бөлінуінің жоғарылауы байқалды (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Қандағы глюкоза концентрациясы

Қант диабетімен бар пациенттерде, әсіресе калий ионының концентрациясы төмен болған кезде қандағы глюкоза концентрациясын бақылау қажет.

Несеп қышқылы

Қан плазмасында несеп қышқылының концентрациясы жоғарылаған пациенттерде подагра ұстамаларының туындау жиілігінің артуы тән.

Диуретикалық дәрілер және бүйрек функциясы

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер бүйрек функциясы қалыпты немесе шамалы

бұзылған пациенттерде ғана тиімді (ересек пациенттерде креатинин концентрациясы 25 мг/л немесе 220 мкмоль/л төмен).

Егде жастағы пациенттерде қан плазмасындағы креатинин деңгейін Кокрофт формуласына сәйкес жасына, салмағына және жынысына қарай бағалануы тиіс:

Креатинин клиренсі (КК) = (140-жас) x салмағы / 0,814 x қан плазмасындағы креатинин концентрациясы,

қайда: пациенттің жасы жылмен, салмағы - дене салмағы кг, креатинин концентрациясы - қан плазмасындағы креатинин концентрациясы мкмоль/л.

Формула егде жастағы ер адамдарға жарамды; егде жастағы әйелдер үшін нәтижені 0,85 коэффициентіне көбейту керек.

Диуретиктермен емдеудің басында гиповолемияға байланысты пациенттерде (су мен натрий иондарының шығарылуына байланысты) шумақтық сүзілу жылдамдығының уақытша төмендеуі және қан плазмасындағы мочевиная мен креатинин концентрациясының жоғарылауы мүмкін. Бұл өтпелі функционалды бүйрек жеткіліксіздігі бүйректің бастапқы функциясы қалыпты пациенттер үшін жағымсыз әсер етпейді, алайда емдеу басталғанға дейін болған бүйрек функциясының бұзылуын ушықтыруы мүмкін.

Спортшылар

Спортшылар дәрілік препараттың құрамында допинг-тест жүргізу кезінде оң нәтиже беруі ықтимал әсер етуші зат бар екеніне назар аударуы керек.

Хориоидальді жалқық, жедел миопия, салдарлы жабық бұрышты глаукома

Сульфонамид және оның туындылары көру өрісінің ақауы бар хориоидальді жалқық, өтпелі миопия және жедел салдарлы жабық бұрышты глаукоманың дамуына әкелетін идиосинкразиялық реакцияның дамуын тудыруы мүмкін. Симптомдарға көру жітілігінің кенеттен төмендеуі немесе жедел басталған көздің ауыруы жатады және әдетте препарат қабылдауды бастағаннан кейін бірнеше сағат немесе апта ішінде пайда болады. Емделмеген болса жедел жабық бұрышты глаукома көру қабілетінің қайтымсыз жоғалуына әкелуі мүмкін. Ең алдымен, ем препаратты мүмкіндігінше тез тоқтатудан тұрады. Егер көзішілік қысым бақыланбайтын болса, дәрі-дәрмекпен шұғыл емдеу немесе хирургиялық араласу қажет болуы мүмкін. Жедел жабық бұрышты глаукоманың даму қаупі факторлары сульфонамидке немесе пенициллинге аллергиялық реакциялар болуы мүмкін.

Периндоприл

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы

АӨФ тежегіштерін АРА II немесе алискиренмен бірге қолданған кезде артериялық

гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының төмендеуі (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) қауіпін жоғарылауы туралы деректер бар. Сондықтан АӨФ тежегіштерін АРА II немесе алискиренмен біріктіру арқылы РААЖ қосарлы блокадасы ұсынылмайды (4.5 және 5.1 бөлімдерін қараңыз). Егер қосарлы блокада өте қажет болса, онда бұл бүйрек функциясын, қан плазмасындағы электролиттердің құрамын және АҚ үнемі бақылап отыратын маманның қатаң бақылауымен жасалуы керек.

АӨФ тежегіштерін АРА II біріктіріп қолдану диабеттік нефропатиямен ауыратын пациенттерге қолдануға болмайды және басқа пациенттерде ұсынылмайды (4.3 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Калий жинақтайтын диуретиктер, калий препараттары, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштар және тағамдық қоспалар

Периндоприл мен калий жинақтайтын диуретиктерді, сондай-ақ калий препараттарын, құрамында калий бар тағамдық тұз алмастырғыштар мен тағамдық қоспаларды біріктіріп қолдану ұсынылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемияның дамуы туралы хабарламалар бар. Бүйрек функциясы қалыпты және қатар жүретін қауіп факторлары жоқ пациенттерде нейтропения сирек кездеседі. Периндоприлді дәнекер тінінің жүйелік аурулары аясында, сондай-ақ иммуносупрессанттарды, аллопуринолды немесе прокаинамидті қабылдау кезінде немесе осы факторларды біріктіру кезінде, әсіресе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде өте сақтықпен қолдану керек.

Кейбір пациенттерде бірқатар жағдайларда қарқынды антибиотикалық емге төзімді ауыр инфекциялық аурулар пайда болды. Периндоприлді тағайындаған кезде мұндай пациенттерде қандағы лейкоциттер санын мезгіл-мезгіл бақылап отыру ұсынылады. Пациенттер инфекциялық аурулардың кез келген белгілері (мысалы, тамақтың ауыруы, қызба) туралы дәрігерге хабарлауы тиіс (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз). Бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде немесе гемодиализдегі пациенттерде анемия дамуы мүмкін. Бұл ретте гемоглобиннің төмендеуі оның бастапқы көрсеткіші неғұрлым жоғары болса, соншалықты көбірек болған. Бұл әсер дозаға тәуелді емес сияқты, фармакокинетикалық АӨФ тежегіштерінің әсер ету механизмімен байланысты болуы мүмкін. Гемоглобиннің шамалы төмендеуі алғашқы 6 айда пайда болады, содан кейін ол тұрақты болып қалады және препаратты тоқтатқаннан кейін толық қалпына келеді. Мұндай пациенттерде емдеуді жалғастыруға болады, бірақ

гематологиялық талдаулар үнемі жүргізілуі тиіс.

Реноваскулярлық гипертензия

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде АӨФ тежегішін қолдану аясында гипотензия мен бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупі артады (4.3 бөлімін қараңыз).

Диуретиктерді қабылдау қосымша қауіп факторы болуы мүмкін (4.3 бөлімін қараңыз). Бүйрек функциясының нашарлауы қан сарысуындағы креатинин концентрациясының шамалы өзгеруімен, тіпті бүйрек артериясының бір жақты стенозы бар пациенттерде де байқалуы мүмкін.

Реноваскулярлық гипертензияны емдеу әдісі ревазуляризация болып табылады. Дегенмен, АӨФ тежегіштерін қолдану хирургиялық араласуды күткен пациенттердің осы санатында да, хирургиялық араласу мүмкін болмаған жағдайда да оң әсер етуі мүмкін.

Егер бүйрек артериясының стенозы анықталған немесе болжанған пациенттерге индапамид + периндоприл біріктірілімі арқылы ем тағайындалса, оны бүйрек функциясы мен калий деңгейі бақыланатын стационар жағдайында төмен дозалардан бастау керек, өйткені кейбір пациенттерде емді тоқтатқаннан кейін регрессияға ұшыраған функционалды бүйрек жеткіліксіздігі дамыған.

Жоғары сезімталдық, ангионевроздық ісіну

АӨФ тежегіштерін, соның ішінде периндоприлді қабылдау кезінде сирек жағдайларда бет, аяқ-қол, ерін, тіл, дауыс қатпарлары және/немесе көмей ангионевроздық ісінуінің дамуы байқалуы мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Бұл емнің кез келген кезеңінде болуы мүмкін. Симптомдар пайда болған кезде периндоприл қабылдауды дереу тоқтату керек, ал пациент ісіну белгілері толығымен жойылғанша бақылауда болуы тиіс. Егер ісіну тек бет пен ерінге ғана әсер етсе, онда ол әдетте өздігінен өтеді, бұл ретте симптоматикалық ем ретінде антигистаминдік дәрілер қолданылуы мүмкін.

Көмейдің ісінуімен қатар жүретін ангионевроздық ісіну өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін. Тілдің, дауыс қатпарларының немесе көмейдің ісінуі тыныс алу жолдарының обструкциясына әкелуі ықтимал. Егер мұндай симптомдар пайда болса, тиісті емді дереу бастау керек, мысалы, 1:1000 (0,3 – 0,5 мл) сұйылтуда тері астына эпинефрин (адреналин) енгізу және/немесе тыныс алу жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету.

Қара нәсілді пациенттерде ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғары екендігі туралы хабарланды.

Анамнезінде АӨФ тежегіштерін қабылдаумен байланысты емес ангионевроздық ісіну

байқалған пациенттерде осы топтағы препараттарды қабылдау кезінде оның даму қаупі артуы мүмкін (4.3 бөлімін қараңыз).

Сирек жағдайларда, АӨФ тежегіштерімен ем аясында ішектің ангионевроздық ісінуі дамиды. Бұл ретте кей жағдайларда бұдан бұрынғы ангионевроздық беттің ісінуінсіз және С1-эстеразаның қалыпты деңгейімен, оқшауланған немесе жүректің айнуымен және құсумен біріккен симптом ретінде іштің ауыруы байқалды. Диагноз құрсақ қуысына компьютерлік томография, ультрадыбыстық зерттеулер жәрдемімен немесе хирургиялық араласым сәтінде анықталады. АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатқаннан кейін симптомдар қайтқан. Сондықтан АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген, іш тұсының ауыруы бар пациенттерде дифференциациялық диагностика жүргізген кезде ішектің ангионевроздық ісінуінің дамуы мүмкін екендігін ескеру қажет. Периндоприлді құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препараттармен бірге қолдануға болмайды, өйткені ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғары (4.3 және 4.5 бөлімдерін қараңыз). Құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препаратты қолдану периндоприлді соңғы қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте емес мерзімде қолданылуы мүмкін. Құрамында валсартан + сакубитрил бар біріктірілген дәрілік препарат қабылдауды тоқтатқаннан кейін 36 сағаттан ерте емес мерзімде периндоприл қолданылуы мүмкін (4.3 және 4.5-бөлімдерді қараңыз).

АӨФ тежегіштерін басқа неприлизин тежегіштерімен (мысалы, рацекадотрил), mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) біріктіріп қолдану ангионевроздық ісіну (мысалы, тыныс алудың бұзылуымен немесе онсыз тыныс алу жолдарының немесе тілдің ісінуі) даму қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін (4.5 бөлімін қараңыз). Рацекадотрил, mTOR тежегіштерін (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және глиптиндерді (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерге тағайындағанда сақ болу керек.

Десенсибилизация жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар

Жарғаққанатты жәндіктер (аралар, жабайы аралар) уымен десенсибилизациялау емі кезінде АӨФ тежегіштерін алатын пациенттерде ұзақ мерзімді, өмірге қауіп төндіретін анафилактоидты реакциялардың дамуы туралы жекелеген хабарламалар бар. АӨФ тежегіштерін десенсибилизация процедураларынан өтетін аллергиялық реакцияларға бейім пациенттерде сақтықпен қолдану қажет.

Жарғаққанатты жәндіктердің уымен иммунотерапия алатын пациенттерге АӨФ

тежегіштерін қолданудан аулақ болу керек. Дегенмен, АӨФ тежегіштерін қолдануды да, десенсибилизация процедурасын жүргізуді де қажет ететін пациенттерде анафилактоидты реакцияны процедура басталғанға дейін кемінде 24 сағат бұрын АӨФ тежегішін уақытша тоқтату жолымен болдырмауға болады.

Төмен тығыздықтағы липопротеиндер (ТТЛП) аферезін жүргізу кезіндегі анафилактоидтық реакциялар

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде декстран сульфатын пайдалана отырып, ТТЛП аферез жүргізу кезінде өмірге қауіп төндіретін анафилактоидтық реакциялар дамыған. Анафилактоидтық реакцияны болдырмау үшін аферездің әрбір емшарасы алдында АӨФ тежегішімен емді уақытша тоқтату керек.

Гемодиализдегі пациенттер

АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде жоғары ағымды жарғақшаларды қолдана отырып, гемодиализ жүргізу кезінде (мысалы, AN69®) анафилактоидты реакциялар байқалды. Сондықтан жарғақшаның басқа типін қолданған жөн немесе басқа фармакотерапиялық топтың гипертензивті дәрісін қолданған жөн.

Бастапқы гиперальдостеронизм

Бастапқы гиперальдостеронизм бар пациенттер әсері РААЖ тежелуіне негізделген гипертензияға қарсы препараттарға сезімтал емес. Сондықтан мұндай пациенттерде препаратты қолдану ұсынылмайды.

Жөтел

АӨФ тежегіштерімен ем аясында құрғақ тоқтаусыз жөтел байқалуы мүмкін, ол препаратты тоқтатқаннан кейін басылады. Егер пациентте құрғақ жөтел пайда болса, бұл симптомның ятрогенді сипатын есте ұстаған жөн. Егер емдеуші дәрігер пациентке АӨФ тежегіштерімен ем қажет деп санаса, препаратты қабылдауды жалғастыруға болады.

Балалар

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

Артериялық гипотензия және/немесе бүйрек жеткіліксіздігі қауіпі (жүрек жеткіліксіздігі, су-электролиттік теңгерімнің бұзылуы және т. б. бар пациенттерде)

Кейбір патологиялық жағдайларда «ренин-ангиотензин-альдостерон» жүйесінің айтарлықтай белсендірілуі, әсіресе айқын гиповолемия және қан плазмасындағы электролиттердің төмендеуі кезінде (тұзсыз диета немесе диуретиктерді ұзақ қабылдау аясында), бастапқыда АҚ төмен, бүйрек артериясының стенозы, ірікілісті жүрек жеткіліксіздігі немесе ісіну және асцитпен бауыр циррозы бар пациенттерде байқалуы

мүмкін.

АӨФ тежегіштерін қолдану РААЖ блокадасын тудырады, сондықтан АҚ күрт төмендеуімен және/немесе қан плазмасындағы креатинин концентрациясының жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін, бұл функционалды бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын көрсетеді. Бұл құбылыстар көбінесе препараттың бірінші дозасын қабылдағанда немесе терапияның алғашқы екі аптасында байқалады. Сирек жағдайларда бұл жағдайлар жедел және емнің басқа кезеңдерінде дамиды. Мұндай жағдайларда емді қайта бастаған кезде препаратты төмен дозада қолдану, содан кейін дозаны біртіндеп арттыру ұсынылады.

Егде жас

Периндоприл қабылдауды бастар алдында бүйректің функционалдык белсенділігін және қан плазмасындағы калий мөлшерін бағалау қажет. Емнің басында препараттың дозасы АҚ төмендеу дәрежесін ескере отырып, әсіресе сусыздану және электролиттердің жоғалуы жағдайында таңдалады. Мұндай шаралар АҚ күрт төмендеуіне жол бермейді.

Атеросклероз

Артериялық гипотензия қаупі барлық пациенттерде болады, бірақ препаратты жүректің ишемиялық ауруы және ми қан айналымының жеткіліксіздігі бар пациенттерге қолдану кезінде ерекше сақ болу керек. Мұндай пациенттерде емдеуді препараттың төмен дозаларынан бастау керек.

Жүрек жеткіліксіздігі, ауыр жүрек жеткіліксіздігі

Ауыр жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (NYHA жіктемесі бойынша IV функционалды класс) емдеу препараттың төмен дозасынан және мұқият дәрігерлік бақылаумен басталуы тиіс.

Жүректің ишемиялық ауруы бар артериялық гипертензиямен ауыратын пациенттер бета-адреноблокаторлар қабылдауды тоқтатпауы тиіс: АӨФ тежегіштері бета-адреноблокаторлармен бірге қолданылуы керек.

Қант диабеті бар пациенттер

Инсулинге тәуелді қант диабетімен ауыратын пациенттерде (калийдің өздігінен жоғарылау қаупі) емдеу ең төмен дозалардан басталып, үнемі дәрігердің бақылауымен жүргізілуі керек.

Қант диабетімен ауыратын, бұрын пероральді қантты төмендететін препараттарды немесе инсулинмен емделген пациенттерде, атап айтқанда АӨФ тежегіштерімен емдеудің бірінші айында гликемия деңгейін мұқият бақылау қажет (4.5 бөлімін

қараңыз).

Этникалық айырмашылықтар

Периндоприл, басқа АӨФ тежегіштері сияқты, басқа нәсіл өкілдерімен салыстырғанда қара нәсілді пациенттерде айқындығы аздау гипертензияға қарсы әсер етеді. Бұл айырмашылық қара нәсілді артериялық гипертензиясы бар пациенттерде рениннің төмен белсенділігі жиі байқалатындығына байланысты болуы мүмкін.

Хирургиялық араласым, анестезия

АӨФ тежегіштерін қолдану, әсіресе гипертензияға қарсы әсері бар анестезияға арналған дәрілерді бірге қолданған кезде артериялық гипотензияға әкелуі мүмкін.

Сондықтан периндоприл сияқты ұзақ әсер ететін АӨФ тежегіштерін қабылдауды мүмкіндігінше хирургиялық араласымнан бір тәулік бұрын тоқтату ұсынылады.

Аортальді немесе митральді клапан стенозы, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия

АӨФ тежегіштері сол жақ қарыншаның шығару жолы обструкциясы бар пациенттерге сақтықпен тағайындалуы тиіс.

Бауыр жеткіліксіздігі

Сирек жағдайларда АӨФ тежегішін қабылдау аясында холестаздық сарғаю пайда болады. Бұл синдром үдегенде кейде өліммен аяқталатын, бауыр фульминантты некрозының дамуы мүмкін. Бұл синдромның даму механизмі түсініксіз. Сарғаю пайда болған кезде немесе АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында бауыр ферменттерінің белсенділігі едәуір жоғарылаған кезде пациент АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатып, тиісті жағдайда дәрігердің бақылауында болуы керек (4.8 бөлімді 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 әсер әдетте шамалы болады. Гиперкалиемияның қауіп факторлары бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының нашарлауы, 70-тен асқан жас, қант диабеті, кейбір қатар жүретін жай-күйлер, атап айтқанда дегидратация, жүрек қызметінің жедел кезеңінде диуретиктерді (мысалы, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), сондай-ақ калий препараттарын немесе құрамында калий бар тағамдық тұз алмастырғыштарын бірге қолдану және қан плазмасындағы калийдің жоғарылауына ықпал ететін басқа препараттар (мысалы, гепариндер, ко-тримоксазол, біріктірілім ретінде белгілі сульфаметоксазол + триметоприм, басқа АӨФ тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының антагонистері, ацетилсалицил қышқылы (тәулігіне 3 г немесе одан

да көп), циклооксигеназа-2 тежегіштері (ЦОГ-2) және селективті емес қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП), циклоспорин немесе такролимус сияқты иммуносупрессанттар) және әсіресе альдостерон немесе АРА II антагонистерін қолдану болып табылады. Калий препараттарын, калий жинақтаушы диуретиктерді, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштарды қолдану, әсіресе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде сарысудағы калий мөлшерінің едәуір артуына әкелуі мүмкін. Гиперкалиемия күрделі, кейде жүрек ырғағының фатальді бұзылуларына әкеп соғуы мүмкін. Калий жинақтайтын диуретиктерді және АРА II АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолданған жөн, бұл ретте қан сарысуындағы калий деңгейін және бүйрек функциясын бақылап отыру керек.

Егер жоғарыда аталған препараттарды біріктіріп қолдану қажет болса, емдеу қан сарысуындағы калий иондарының концентрациясын үнемі бақылау аясында сақтықпен жүргізілуі керек (4.5 бөлімін қараңыз).

Қосымша заттар

Дәрілік препарат Нолипрел Аргинин құрамында лактоза моногидраты бар. Сирек кездесетін тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттерге бұл препаратты қабылдауға болмайды.

Натрий мөлшері

Нолипрел Аргинин құрамында таблеткада 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, яғни іс жүзінде натрий жоқ деуге болады.

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

Индапамид пен периндоприлге ортақ

Бірге қолдану ұсынылмайды

Литий препараттары

Литий препараттары мен АӨФ тежегіштерін біріктіріп қолданғанда қан плазмасындағы литий құрамының қайтымды жоғарылауы және соған байланысты уытты әсерлер туралы хабарланды. Периндоприлді және индапамидті литий препараттарымен бірге қолдану ұсынылмайды. Егер мұндай емді жүргізу қажет болса, қан плазмасындағы литийді үнемі бақылап отыру керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Бірге қолдану ерекше сақтықты қажет етеді

Баклофен

Гипертензияға қарсы әсерін күшейтуі. АҚ бақылау керек және қажет болған жағдайда

гипертензияға қарсы препараттардың дозаларын түзету керек.

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП) (тәулігіне ≥ 3 г ацетилсалицил қышқылының жоғары дозаларын қоса)

АӨФ және ҚҚСП тежегіштерін (қабынуға қарсы әсер ететін дозада ацетилсалицил қышқылы, циклооксигеназа-2 тежегіштері (ЦОГ-2) және селективті емес ҚҚСП) бірге қолданған кезде гипертензияға қарсы әсердің бәсеңдеуі байқалуы мүмкін. АӨФ және ҚҚСП тежегіштерін бірге қолдану жедел бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын қоса, бүйрек функциясының нашарлау қаупінің жоғарылауына, қан сарысуындағы калий мөлшерінің, әсіресе бүйрек функциясы бастапқыда төмендеген пациенттерде артуына әкелуі мүмкін. Препараттар мен ҚҚСП біріктірілімін, әсіресе егде жастағы пациенттерде қолданғанда сақ болу керек. Пациенттер сұйықтықтың жеткілікті мөлшерін алуы тиіс, бірлескен емнің басында да, емдеу процесінде де мезгіл-мезгіл бүйрек функциясын бақылау ұсынылады.

Біріктіріп қолдану назар аударуды қажет етеді

Трициклді антидепрессанттар, психозға қарсы дәрілер (нейролептиктер) Осы кластағы препараттар гипертензияға қарсы әсерді күшейтеді және ортостаздық гипотензия қаупін арттырады (аддитивті әсер).

Индапамид

Бірге қолдану ерекше сақтықты қажет етеді

«Пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруы мүмкін препараттар

Гипокалиемияның даму қаупіне байланысты индапамидті «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруы мүмкін препараттармен бірге тағайындаған кезде сақ болу керек, бірақ онымен шектелмейді:

- IA класты аритмияға қарсы дәрілік препараттар (мысалы, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- III класты аритмияға қарсы дәрілік препараттар (мысалы, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилий);
- кейбір нейролептиктер:
 - фенотиазиндер (мысалы, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
 - бензамидтер (мысалы, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд),
 - бутирофенондар (мысалы, дроперидол, галоперидол),
 - басқа нейролептиктер (мысалы, пимозид);

- басқа заттар (мысалы, бепридил, цизаприд, дифеманил, вена ішіне енгізгенде эритромицин, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, вена ішіне енгізгенде винкамин, метадон, астемизол, терфенадин).

Гипокалиемияның профилактикасын және қажет болған жағдайда оны түзету қажет; QT аралығын бақылау.

Гипокалиемияны тудыруға қабілетті препараттар

Амфотерицин В (в/і), глюко-және минералокортикостероидтар (жүйелі қолданғанда), тетракозактид, ішек моторикасын көтермелейтін іш жүргізетін дәрілер: гипокалиемия даму қаупінің жоғарылауы (аддитивті әсер). Қан плазмасында калийді бақылап, қажет болғанда – оны түзету қажет. Жүрек гликозидтерін бір уақытта қабылдайтын пациенттерге ерекше назар аудару керек. Ішек моторикасын көтермелемейтін іш жүргізетін дәрілерді қолдану керек.

Жүрек гликозидтері

Гипокалиемия және/немесе гипомагниемия жүрек гликозидтері уытты әсерінің дамуына бейімдейді. Қан плазмасындағы калий мен магнийді және ЭКГ көрсеткіштерін бақылау және қажет болған жағдайда емді түзету ұсынылады.

Аллопуринол

Индапамидпен бірге қолданған кезде аса жоғары сезімталдық реакцияларының жиілігі артуы мүмкін.

Бірлесіп қолдану назар аударуды қажет етеді

Калий жинақтайтын диуретиктер (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Кейбір пациенттерде осындай бірігуге негізделген. Бұл ретте гипокалиемия немесе гиперкалиемия (атап айтқанда, бүйрек жеткіліксіздігі немесе қант диабеті бар пациенттерде) байқалуы мүмкін. Егер индапамид пен жоғарыда көрсетілген калий жинақтайтын диуретиктерді біріктіріп қолдану қажет болса, қан плазмасындағы калий мен ЭКГ параметрлерін бақылау қажет. Қажет болса, емдеу сызбасын қайта қарауға болады.

Метформин

Метформинді бірге қолданған кезде диуретиктерді, әсіресе «ілмекті диуретіктерді» қабылдау аясында пайда болуы мүмкін функционалды бүйрек жеткіліксіздігі сүт қышқылды ацидоздың даму қаупін арттырады. Егер қан плазмасында креатинин концентрациясы еркектерде 15 мг/л (135 мкмоль/л) және әйелдерде 12 мг/л (110 мкмоль/л) жоғары болса, метформинді қолдануға болмайды.

Құрамында йод бар контрастылы заттар

Диуретикалық препараттарды қабылдау аясында дененің сусыздануы, әсіресе

құрамында йод бар контрастылы заттардың жоғары дозаларын қолданғанда жедел бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупін арттырады. Құрамында йод бар контрастылы заттарды қолданар алдында пациенттер жоғалтқан сұйықтық орнын толтыруы қажет.

Кальций (тұздар)

Бірге қолданған кезде бүйрекпен кальций иондары экскрециясының төмендеуі салдарынан гиперкальциемия дамуы мүмкін.

Циклоспорин, такролимус

Қан плазмасындағы циклоспорин концентрациясын өзгертпестен, тіпті қалыпты су мен натрий иондары болса да, қан плазмасындағы креатинин концентрациясының жоғарылауы мүмкін.

Кортикостероидтар, тетракозактид (жүйелі қолданғанда)

Гипертензияға қарсы әсердің төмендеуі (кортикостероидтарды қолдану аясында тұз бен судың іркілуі).

Периндоприл

Клиникалық зерттеулердің деректері АӨФ тежегіштері, АРА II немесе алискиренді біріктіріп қолдану нәтижесінде РААЖ қосарлы блокадасы артериялық гипотензия, гиперкалиемия және РААЖ әсер ететін бір ғана препарат қолданылатын жағдайлармен салыстырғанда бүйрек функциясының төмендеуі (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) сияқты жағымсыз құбылыстар жиілігінің артуына әкелетінін көрсетеді (4.3, 4.4 және 5.1 бөлімдері).

Ангиневроздық ісінудің даму қаупін арттыратын дәрілік препараттар валсартан + сакубитрил біріктірілімімен АӨФ тежегіштерін бірге қолдануға болмайды, өйткені бұл ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттырады (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз). Валсартан + сакубитрил біріктірілімін қолдану периндоприлдің соңғы дозасын қолданғаннан кейін 36 сағат өтпей мүмкін емес. Периндоприлді қолдану валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қолданғаннан кейін 36 сағат өтпей мүмкін емес (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

АӨФ тежегіштерін ракекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірге қолдану ангионевроздық ісіну қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Гиперкалиемияны туындататын дәрілік препараттар

Қан сарысуындағы калий деңгейі әдетте қалыпты шектерде қалса да, Нолипрел Аргинин қабылдаған кейбір пациенттерде гиперкалиемия пайда болуы мүмкін.

Кейбір дәрілік препараттар немесе препараттар класы гиперкалиемияның даму жиілігін арттыруы мүмкін: алискирен, калий тұздары, калий жинақтайтын диуретиктер (мысалы, спиронолактон, триамтерен немесе амилорид), АӨФ тежегіштері, АРА II, ҚҚСП, гепариндер, иммуносупрессанттар (мысалы, циклоспорин немесе такролимус), триметоприм және ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), өйткені триметоприм амилорид сияқты калий жинақтайтын диуретикке ұқсас әсер ететіні белгілі. Осы дәрілік препараттардың біріктірілімі гиперкалиемияның даму қаупін арттырады. Сондықтан жоғарыда аталған препараттармен Нолипрел Аргинин бірге қолдану ұсынылмайды. Егер бірге қолдану көрсетілсе, оларды сақтықпен және қан сарысуындағы калий деңгейін жиі бақылай отырып қолдану керек.

Бірге қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз)

Алискирен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттар

Құрамында алискирен бар препараттармен АӨФ тежегіштерін біріктіріп қолдану қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылулары бар пациенттерде (ШСЖ < 60 мл/мин/1,73 м² дене беткейінің ауданы) қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз). Гиперкалиемия, бүйрек функциясының нашарлауы, жүрек-қантамырлар аурулары және өлім қаупі артады.

АӨФ тежегіштерімен және ангиотензин рецепторларының антагонистерімен біріктірілген ем

Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде ангиотензин II (АРА II) рецепторларының антагонистерімен бірге АӨФ тежегіштерін қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Экстракорпоральді ем

Кейбір жоғары ағынды жарғақшаларды (мысалы, полиакрилонитрилді) қолданатын диализ немесе гемофльтрация немесе декстран сульфатын қолданатын төмен тығыздықтағы липопротеин аферезі сияқты теріс зарядталған беткейлермен қанның жанасуына әкелетін экстракорпоральді емдеуді ауыр анафилактоидты реакциялар даму қаупінің жоғарылауына байланысты қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз). Егер пациентке экстракорпоральді ем қажет болса, диализ жарғақшасының басқа түрін немесе гипертензияға қарсы препараттардың басқа класын қолдану мүмкіндігін қарастырған жөн.

Бірге қолдану ұсынылмайды

Алискирен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттар

Қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ пациенттерде (ШСЖ < 60 мл/мин/1,73 м² дене беткейінің ауданы) гиперкалиемияның дамуы, бүйрек функциясының нашарлауы және жүрек-қантамырлар аурулары мен өлім-жітімнің

көбею қаупі жоғары (4.4 бөлімін қараңыз).

Емді АӨФ және АРА II тежегіштерімен біріктіру

Қолда бар әдебиеттер мәліметері бойынша анықталған атеросклероздық ауруы, жүрек жеткіліксіздігі немесе нысана ағзаның зақымдануымен қант диабеті бар пациенттерде АӨФ және АРА II тежегіштерін бір мезгілде қолдану, РААЖ-қа әсер ететін тек бір ғана препарат қолданылатын жағдайлармен салыстырғанда, артериялық гипотензия, естен тану, гиперкалиемия және бүйрек функциясының нашарлауы (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) даму жиілігінің жоғарылауына әкеледі. РААЖ қосарлы блокадасын қолдану (мысалы, АӨФ және АРА II тежегіштерін бір мезгілде қолдану жағдайында) бүйрек функциясын, қан плазмасындағы калийді және АҚ қатаң бақылайтын бірлі-жарым жағдайлармен шектелуі тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

Эстрамустин

Біріктіріп қолдану ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі) сияқты жағымсыз әсерлер даму қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Калий жинақтайтын диуретиктер (мысалы, триамтерен, амилорид) және калий (тұздар)

Гиперкалиемия (өлімге әкелуі мүмкін), әсіресе бүйрек функциясы бұзылған кезде (гиперкалиемиямен байланысты аддитивті әсерлер).

Периндоприлді жоғарыда аталған дәрілік препараттармен біріктіру ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз). Егер біріктіріп қолдану көрсетілсе, оларды сақтық шараларын сақтап және қан сарысуындағы калийді үнемі бақылай отырып қолдану керек.

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінде спиронолактонды қолдану ерекшеліктері мәтін бойынша әрі қарай сипатталған («Біріктіріп қолдану аса сақтықты қажет етеді» шағын бөлімін қараңыз).

Бірге қолдану ерекше сақтықты қажет етеді

Гипогликемиялық дәрілер (инсулин, қантты төмендететін пероральді препараттар)

Эпидемиологиялық зерттеулер көрсеткендей, АӨФ тежегіштері мен гипогликемиялық дәрілерді (инсулиндер, қантты төмендететін пероральді препараттар) бірге қолдану гипогликемиялық әсерін инсулин мен ішке қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілердің гипогликемия дамуына дейін күшейтуі мүмкін. Бұл әсерін біріктірілген емнің алғашқы апталарында, сондай-ақ бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде байқауға болады.

Калий жинақтамайтын диуретиктер

Диуретиктермен емделетін пациенттерде, әсіресе гиповолемиямен және/немесе тұз концентрациясының төмендеуімен ауыратын пациенттерде периндоприлмен емдеудің

басында АҚ шамадан тыс төмендеуі байқалуы мүмкін, оның даму қаупін диуретикалық препаратты тоқтату, периндоприлмен емдеуді бастамас бұрын сұйықтықтың немесе тұздардың жоғалуын толықтыру, сондай-ақ периндоприлді төмен дозада тағайындау, оны одан әрі біртіндеп арттыру арқылы азайтуға болады.

Артериялық гипертензия кезінде диуретиктермен емдеу аясында гиповолемиясы бар немесе тұз концентрациясы төмендеген пациенттерде диуретиктер не АӨФ тежегіштерін қолдану басталғанға дейін тоқтатылуы тиіс (бұл ретте калий жинақтамайтын диуретик кейінірек қайта тағайындалуы мүмкін), не АӨФ тежегіші одан әрі біртіндеп ұлғаюымен төмен дозада тағайындалуы тиіс.

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі жағдайында диуретиктерді қолданғанда АӨФ тежегіші өте төмен дозада тағайындалуы тиіс, бір мезгілде қолданылатын калий жинақтайтын диуретиктің дозасын азайтқаннан кейін тағайындалуы мүмкін.

АӨФ тежегіштерін қолданудың алғашқы аптасында бүйрек функциясының барлық жағдайларында (креатинин концентрациясы) бақылануы тиіс.

Калий жинақтайтын диуретиктер (эплеренон, спиронолактон)

Эплеренонды немесе спиронолактонды тәулігіне 12,5 мг-ден 50 мг-ге дейінгі дозаларда және АӨФ тежегіштерін төмен дозаларда қолдану:

Бұрын АӨФ тежегіштерін және «ілімектік» диуретиктерді қолданған және сол жақ қарыншаның лықсу фракциясы < 40%, NYHA жіктеуі бойынша II - IV функционалды класқа жататын созылмалы жүрек жеткіліксіздігін емдегенде, әсіресе препараттардың осы біріктірілімдеріне қатысты нұсқауларды сақтамаған жағдайда гиперкалиемия қаупі (өліммен аяқталуы мүмкін) бар.

Осы біріктірілімді қолданар алдында гиперкалиемияның және бүйрек функциясы бұзылуларының жоқтығына көз жеткізу қажет.

Қанда креатинин және калий концентрациясын ұдайы бақылау ұсынылады: емдеудің алғашқы айында апта сайын және кейін ай сайын.

Рекомбинантты тіндік плазминоген активаторлары (rtPA, алтеплаза)

Жедел ишемиялық инсульт кезінде тромболитикалық ем үшін АӨФ тежегіштерімен емделген және алтеплазамен емделген пациенттерде ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғары болуы мүмкін.

Бірлесіп қолдану назар аударуды қажет етеді

Гипертензиялық дәрілер және вазодилататорлар

Бұл препараттарды бірге қолдану периндоприлдің гипертензияға қарсы әсерін күшейтуі мүмкін. Нитроглицеринмен және басқа нитраттармен немесе басқа вазодилататорлармен бірге қолданған кезде АҚ қосымша төмендеуі мүмкін.

Аллопуринол, цитостатикалық қолдану иммуносупрессивті дәрілер, жүйелік кортикостероидтар және прокаинамид

АӨФ тежегіштерімен бірге қолдану лейкопения қаупінің жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Анестезияға арналған дәрілер

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

Симпатомиметиктер

Симпатомиметиктер АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерін баяулатуы мүмкін.

Алтын препараттары

Периндоприлді қоса, АӨФ тежегіштерін және алтын инъекциялық препаратын (натрий ауротиомалаты) бірлесіп қолдану аясында пациенттерде нитритоидты реакциялардың сирек жағдайлары (бет терісінің гиперемиясы, жүрек айнуы, құсу, гипотензия сияқты симптомдармен) хабарланды.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Нолипрел Аргинин дәрілік препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Бала емізу кезінде Нолипрел Аргинин дәрілік препараты ұсынылмайды. Емнің ана үшін маңыздылығын бағалап, бала емізуді тоқтату немесе препарат қабылдауды тоқтату туралы шешім қабылдау қажет.

Жүктілік

Индапамид

Жүкті әйелдерде индапамидті қолдану туралы деректер жоқ немесе шектеулі (жүктіліктің 300-ден аз жағдайы). Жүктіліктің III триместрінде тиазидті диуретиктерді ұзақ уақыт қолдану анада гиповолемияны, сондай-ақ фетоплацентарлы ишемияға және ұрық дамуының кешеуілдеуіне әкелетін жатыр-плаценталық қан ағымының төмендеуін тудыруы мүмкін.

Жануарларды зерттеу репродуктивті функцияға тікелей немесе жанама уытты әсерін анықтамаған.

Сақтық шарасы ретінде индапамидті жүктілік кезінде қолданудан аулақ болу ұсынылады.

Периндоприл

Қазіргі уақытта жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдау кезінде тератогендік қауіп туралы нақты эпидемиологиялық деректер жоқ, бірақ шарана дамуы

бұзылуларының кейбір жоғарылауын жоққа шығаруға болмайды. Жүктілікті жоспарлаған пациенттерге, егер АӨФ тежегіштерімен ем қажет болмаса, дәрілік препаратты тоқтатып, жүктілік кезінде қолдануға рұқсат етілген басқа гипертензияға қарсы дәрілер тағайындалуы керек. Егер жүктілік анықталса, АӨФ тежегіштерімен емдеуді дереу тоқтатып, қажет болғанда басқа емді тағайындау керек.

Жүктіліктің II және III триместрінде АӨФ тежегіштерімен емдеу адамда шаранаға фетоцитты әсер ететіні (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бассүйек сүйектері оссификациясының баяулауы) және жаңа туған нәрестеге уытты әсері (бүйрек жеткіліксіздігі, гипотензия, гиперкалиемия) белгілі.

Егер пациент жүктіліктің II триместрінен бастап АӨФ тежегіштерін қабылдаса, бассүйегінің күйін және бүйрек функциясын бағалау үшін шарана ультрадыбыстық зерттеуін жүргізу ұсынылады.

Жүктілік кезінде аналары АӨФ тежегіштерін қабылдаған нәрестелер гипотензияға мұқият тексерілуі керек (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Лактация

Бала емізу кезінде Нолипрел Аргинин дәрілік препараты ұсынылмайды.

Индапамид

Қазіргі уақытта индапамидтің немесе оның метаболиттерінің емшек сүтімен бөлінуі туралы сенімді ақпарат жоқ.

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

Жаңа туған нәрестелер/сәбилер үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды.

Индапамид құрылымы жағынан тиазидті диуретиктерге жақын, оларды қолдану емшек сүтінің азаюына немесе лактацияның бәсеңдеуіне әкеледі.

Индапамид бала емізу кезеңінде ұсынылмайды (4.3 бөлімін қараңыз).

Периндоприл

Емшекпен емізу кезінде периндоприлді қолдануға қатысты ақпараттың болмауына байланысты оны қабылдау ұсынылмайды, әсіресе жаңа туған нәрестелер мен шала туылған нәрестелерді емізу кезінде қауіпсіздік бейіні жақсырақ зерттелген басқа препараттарды қолданған дұрыс.

Фертильділік

Индапамид пен периндоприлге ортақ

Репродуктивті уыттылықты зерттеу егеуқұйрықтардың екі жынысында да фертильділікке әсер етпейтінін көрсетті. Болжам бойынша, адамның фертильділігіне әсер етпейді.

4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер ету

Екі әсер етуші зат жеке де, индапамид + периндоприлдің біріктірілімінде де көлік құралын немесе басқа механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді. Кейбір пациенттерде, әсіресе емнің басында немесе жүргізіліп жатқан емге басқа гипертензиялық препараттарды қосқанда, АҚ төмендеуіне байланысты жеке реакциялар туындауы ықтимал. Нәтижесінде автомобильді немесе басқа механизмдерді басқару қабілеті бұзылуы мүмкін.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Периндоприлдің «ренин-ангиотензин- альдостерон» жүйесіне (РААЖ) тежегіш әсері бар және индапамидті қабылдау аясында бүйрек арқылы калий иондарының шығарылуын азайтады. Пациенттердің 2%-нда Нолипрел Аргинин дәрілік препаратын қолдану аясында гипокалиемианың (калий мөлшері 3,4 ммоль/л-ден аз) дамуы байқалды.

Анағұрлым жиі болған жағымсыз реакциялар:

- индапамидке: гипокалиемиа, аллергиялық және демікпелік реакцияларға бейім пациенттерде, негізінен терілік, аса жоғары сезімталдық реакциялары және макуло-папулезді бөртпелер;
- периндоприлге: бас айналу, бас ауыруы, парестезия, дисгевзия, көру қабілетінің бұзылуы, вертиго, құлақтың шыңылдауы, артериялық гипотензия, жөтел, енгігу, іштің ауыруы, іш қату, диспепсия, диарея, жүрек айну, құсу, терінің қышынуы, тері бөртпесі, бұлшықет түйілуі және астения.

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Клиникалық зерттеулер кезінде және/немесе постмаркетингтік бақылау кезінде байқалған жағымсыз реакциялардың жиілігі келесі градация түрінде келтірілген: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); өте сирек ($< 1/10000$); жиілік белгісіз (жиілігін қолда бар деректер бойынша есептеу мүмкін емес).

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл

Инфекциялар және инвазиялар	Ринит	-	Өте сирек
Эндокриндік бұзылулар	Антидиурездік гормонның талапқа сай емес секрециясы синдромы (АГТССС)	-	Сирек
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Эозинофилия	-	Жиі емес*
	Агранулоцитоз (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек
	Апластикалық анемия	Өте сирек	-
	Панцитопения	-	Өте сирек
	Лейкопения	Өте сирек	Өте сирек
	Нейтропения (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Өте сирек
	Гемолитикалық анемия	Өте сирек	Өте сирек
	Тромбоцитопения (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Әсер етуші (реакциялар, негізінен теріде, пациенттерде)	Жиі	-

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл
	аллергиялық және демікпелік реакцияларға бейім)		
	Гипогликемия (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз)	-	Жиі емес*

Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Гиперкалиемиа, препаратты тоқтатқанда 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	-
Психикалық бұзылулар	Көңіл-күйдің құбылуы	-	Жиі емес
	Депрессия	-	Жиі емес*
	Ұйқының бұзылуы	-	Жиі емес
	Сананың шатасуы	-	Өте сирек
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас айналу	-	Жиі
	Бас ауыруы	Сирек	Жиі
	Парестезия	Сирек	Жиі
	Дисгевзия	-	Жиі
	Ұйқышылық	-	Жиі емес*
	Естен тану	Жиілігі белгісіз	Жиі емес*
	Инсульт, салдары болуы мүмкін	-	Өте сирек

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл
	жоғары қауіп тобындағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуі (4.4 бөлімін қараңыз)		

	Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердегі бауыр энцефалопатиясы (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	-
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Көрудің бұзылуы	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Миопия (4.4 бөлімін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	-
	Бұлыңғыр көру	Жиілігі белгісіз	-
	Жедел жабық бұрышты глаукома	Жиілігі белгісіз	-
	Хориоидальді жалқық	Жиілігі белгісіз	-
Есту мүшесі және лабиринт тарапынан бұзылулар	Вертиго	Сирек	Жиі
	Құлақтың шыңылдауы	-	Жиі
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жүрек қағуын сезіну	-	Жиі емес*
	Тахикардия	-	Жиі емес*
	Стенокардия (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Өте сирек
	Жүрек ырғағының бұзылуы (оның ішінде брадикардия,	Өте сирек	Өте сирек

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл
	қарыншалық тахикардия және жүрекшелік фибрилляция		

	<p>Миокард инфарктісі, жоғары қауіп тобындағы пациенттерінде АҚ шамадан тыс төмендеуі салдарынан болуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз)</p>	-	Өте сирек
	<p>«Пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардия (өліммен аяқталуы мүмкін) (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз)</p>	Жиілігі белгісіз	-
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	<p>Артериялық гипотензия және осыған байланысты симптомдар (4.4 бөлімін қараңыз)</p>	Өте сирек	Жиі
	Васкулит	-	Жиі емес*
	Ысынулар	-	Сирек*
	Рейно синдромы	-	Жиілігі белгісіз
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жөтел (4.4 бөлімін қараңыз)	-	Жиі
	Ентігу	-	Жиі
	Бронх түйілуі	-	Жиі емес
	Эозинофильді пневмония	-	Өте сирек

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері көкірек ортасы	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл

Асқазан-ішектің бұзылулары	Іштің ауыруы	-	Жиі
	Іш қату	Сирек	Жиі
	Диарея	-	Жиі
	Диспепсия	-	Жиі
	Жүрек айнуы	Сирек	Жиі
	Құсу	Жиі емес	Жиі
	Ауыз қуысы шырышты қабығының құрғауы	Сирек	Жиі емес
	Панкреатит	Өте сирек	Өте сирек
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Гепатит (4.4 бөлімін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	Өте сирек
	Бауыр функциясының бұзылуы	Өте сирек	-
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Терінің қышынуы	-	Жиі
	Тері бөртпесі	-	Жиі
	Макуло-папулезді бөртпе	Жиі	-
	Есекжем (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Жиі емес
	Ангионевроздық ісіну (4.4 бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Жиі емес
	Пурпура	Жиі емес	-
	Қатты тершеңдік	-	Жиі емес
	Фотосезімталдық реакциялары	Жиілігі белгісіз	Жиі емес*
	Пемфигоид	-	Жиі емес*

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл
	Псориаздың өршуі	-	-

	Көп формалы эритема	-	Өте сирек
	Уытты эпидермальді некролиз	Өте сирек	-
	Стивенс-Джонсон синдромы	Өте сирек	-
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Бұлшықеттің түйілуі	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Бұрыннан бар жедел жүйелі қызыл жегінің ықтималды нашарлауы	Жиілігі белгісіз	-
	Артралгия	-	Жиі емес*
	Миалгия	Жиілігі белгісіз	Жиі емес*
	Бұлшықет әлсіздігі	Жиілігі белгісіз	-
	Рабдомиолиз	Жиілігі белгісіз	-
Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар	Бүйрек жеткіліксіздігі	Өте сирек	Жиі емес
	Жедел бүйрек жеткіліксіздігі	-	Сирек
	Анурия/олигурия	-	Сирек*
Репродуктивті жүйе және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Эректильді дисфункция	Жиі емес	Жиі емес
Жалпы бұзылулар және орнындағы реакциялар	Астения	-	Жиі
	Кеуде қуысының ауыруы	-	Жиі емес*

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері енгізу	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл
	Дімкәстік	-	Жиі емес*

	Шеткері ісіну	-	Жиі емес*
	Қызба	-	Жиі емес*
	Қатты қажу	Сирек	-
Зертханалық және құралмен зерттеу деректері	Қанда мочевиная концентрациясының жоғарылауы	-	Жиі емес*
	Қанда креатинин концентрациясының жоғарылауы	-	Жиі емес*
	Гипербилирубинемия	-	Сирек
	«Бауыр» ферменттері белсенділігін арттыру	Жиілігі белгісіз	Сирек
	Гемоглобин мен гематокриттің 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	-
Жарақаттар, уыттану және	Құлау	-	Жиі емес*

MedDRA Ағзалар кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Периндоприл
асқынулар рәсімдер			

* Келіп түскен хабарламалар бойынша анықталған жағымсыз реакциялардың жиілігін бағалау клиникалық зерттеулер нәтижелерінің деректері негізінде жүргізілді.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы:

Индапамидті қан плазмасындағы калий концентрациясы бойынша 1,5 және 2,5 мг дозада салыстыратын II және III фазадағы зерттеулер кезінде индапамидтің дозаға тәуелді әсері анықталды:

- индапамид 1,5 мг: емдеудің 4-6 аптасынан кейін қан плазмасындағы калий концентрациясы <3,4 ммоль/л пациенттердің 10%-да байқалды,

пациенттердің 4%-нда — <3,2 ммоль/л байқалды. 12 апталық емдеуден кейін қан плазмасындағы калий концентрациясының орташа төмендеуі 0,23 ммоль/л құрады.

- индапамид 2,5 мг: емдеудің 4-6 аптасынан кейін қан плазмасындағы калий концентрациясы <3,4 ммоль/л пациенттердің 25%-нда, <3,2 ммоль/л — пациенттердің 10%-да байқалды. 12 апталық емдеуден кейін қан плазмасындағы калий концентрациясының орташа төмендеуі 0,41 ммоль/л құрады.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препараттың тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды.

Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялары туралы ұлттық жариялау жүйелері арқылы хабарлау ұсынылады.

Ресей Федерациясы

109012, Мәскеу, Славянская алаңы, 4 үй, 1 құр.

Денсаулық сақтау саласындағы федералды қадағалау қызметі (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл.

пошта:

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.ru>

Армения Республикасы

0051, Ереван қ., Комитас даңғ., 49/4

«Академик Э. Габриелян ат. Дәрілер мен медициналық технологияларды сараптау ғылыми орталығы» ЖТАҚ

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

Дәрілік заттардың қауіпсіздігін мониторингілеу бөлімінің жедел желі телефоны: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Эл. пошта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

Беларусь Республикасы

220037, Минск қ., Товарищеский түйық көш., 2а

«Денсаулық сақтаудағы сараптамалар және сынақтар орталығы» УК Тел.: +375 (17) 231 85 14

Факс: +375 (17) 252 53 58

Фармакологиялық қадағалау бөлімінің телефоны: +

375 (17)242 00 29 Эл. пошта: rceth@rceth.by,

rcpl@rceth.by <http://www.rceth.by>

Қазақстан Республикасы

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

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

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл.пошта:

farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Қырғыз Республикасы

720044, Бішкек қ., 3-я Линия көш., 25

Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы дәрімен қамтамасыз ету және медициналық техника департаменті

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. пошта:

dlsmi@pharm.kg

<http://pharm.kg>

4.9. Артық дозалануы

Симптомдары

Артық дозаланудың барынша ықтимал симптомы - артериялық гипотензия, кейде жүрек айну, құсу, құрысулар, бас айналу, ұйқышылдық, сананың шатасуы, анурияға айналуы мүмкін олигуриямен (гиповолемия нәтижесінде) бірге. Сондай-ақ, су-электролиттік бұзылулар (гипонатриемия, гипокалиемия) пайда болуы мүмкін.

Емі

Алғашқы шаралар қабылданған препараттың тез шығарылуынан тұрады: асқазанды шаю және/немесе белсендірілген көмірді қабылдау, содан кейін мамандандырылған орталық жағдайында су-электролиттік теңгерімін қалпына келтіру.

АҚ айқын төмендеуі жағдайында пациентті аяқтарын көтеріп, шалқасынан «жатқызу» керек.

Қажет болған жағдайда сұйықтық көлемін изотониялық тұзды ерітіндіні вена ішіне инфузия арқылы (мысалы, вена ішіне 0,9% натрий хлориді ерітіндісі инфузиясы) немесе сұйықтық көлемін толтырудың кез келген басқа тәсілімен толықтыруға болады. Периндоприлдің белсенді түрі периндоприлатты организмнен диализ арқылы шығаруға болады (5.2 бөлімін қараңыз).

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

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

АТХ коды: C09BA04

Нолипрел Аргинин – құрамында индапамид пен периндоприл аргинині бар біріктірілген препарат. Нолипрел Аргинин препаратының фармакологиялық қасиеттері компоненттердің әрқайсысының жеке қасиеттерін біріктіреді.

Әсер ету механизмі

Нолипрел Аргинин

Индапамид пен периндоприл біріктірілімі әрқайсысының гипертензияға қарсы әсерін күшейтеді.

Индапамид

Индапамид сульфонамидтер тобына жатады, фармакологиялық қасиеттері тиазидті диуретиктерге жақын. Индапамид Генле ілмегінің кортикальді сегментіндегі натрий иондарының реабсорбциясын тежейді, бұл бүйректің натрий, хлор және аз мөлшерде калий мен магний иондарының шығарылуын арттырады, осылайша диурезді күшейтеді және артериялық қысымды төмендетеді.

Периндоприл

Периндоприл – ангиотензин I-ді ангиотензин II-ге айналдыратын ферменттің тежегіші (ангиотензин өзгертетін фермент (АӨФ) тежегіші. АӨФ немесе кининаза II – бұл экзопептидаза, ол ангиотензин I тамыр тарылтатын зат ангиотензин II-ге айналуын және тамыр кеңейтетін әсері бар брадикининнің белсенді емес гептапептидке дейін бұзылуын да жүзеге асырады.

Нәтижесінде периндоприл:

- альдостерон секрециясын төмендетеді;
- теріс кері байланыс қағидасы бойынша қан плазмасындағы рениннің белсенділігін арттырады;
- ұзақ уақыт қолданғанда жалпы шеткері тамырлар кедергісін (ЖШТК) азайтады, бұл негізінен бұлшықет пен бүйрек тамырларына әсер етеді. Бұл әсерлер натрий иондары және сұйықтық іркілісімен немесе рефлекторлы тахикардияның дамуымен қатар жүрмейді.

Периндоприл миокардтың жұмысын қалыпқа келтіреді, алдын ала жүктеме мен кейінгі жүктемені азайтады.

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар (СЖЖ) пациенттерде гемодинамика көрсеткіштерін зерттеу кезінде анықталды:

- жүрек сол және оң қарыншаларында толтыру қысымының төмендеуі;
- ЖШТК төмендеуі;
- жүректің лықсытуын арттыру;
- бұлшықет шеткері қан ағымының күшеюі.

Фармакодинамикалық әсерлер

- Гипертензияға қарсы әсер

Нолипрел Аргинин

Нолипрел Аргинин дәрілік препараты «тұрған» және «жатқан» қалыпта да диастолалық және систолалық АҚ дозаға тәуелді гипертензияға қарсы әсер етеді. Гипертензияға қарсы әсер 24 сағат бойы сақталады. Тұрақты емдік әсері емнің басталуынан 1 айдан аз уақыт өткен соң дамиды және тахифилаксиямен қатар жүрмейді. Емдеуді тоқтату тұру «тоқтату» синдромын тудырмайды

Нолипрел Аргинин дәрілік препараты сол жақ қарынша гипертрофиясы (СҚГ) дәрежесін төмендетеді, артериялар серпімділігін жақсартады, ЖШТК төмендетеді, липидтер метаболизміне (жалпы холестерин, тығыздығы жоғары липопротеидтер (ТЖЛП) холестерині және тығыздығы төмен липопротеидтер (ТТЛП), триглицеридтер) әсер етпейді.

Индапамид пен периндоприлдің біріктірілімін эналаприлмен салыстырғанда СҚГ қолданудың әсері дәлелденді. 0,625 мг индапамидпен /2 мг периндоприл эрбуминмен (2,5 мг периндоприл аргининге баламалы) немесе тәулігіне бір рет 10 мг дозада эналаприлмен және индапамидтің дозасын 2,5 мг дейін және периндоприл эрбуминді 8 мг-ға дейін (10 мг периндоприл аргининге баламалы) немесе эналаприл тәулігіне бір рет 40 мг дейін арттырған ем алған артериялық гипертензиясы және СҚГ бар пациенттерде эналаприл тобымен салыстырғанда индапамид+периндоприл тобында сол жақ қарынша масса индексінің (СҚМИ) едәуір төмендеуі байқалған. Сонымен қатар, СҚМИ-ге ең маңызды әсері индапамид 2,5 мг/периндоприл эрбумин 8 мг қолданған кезде байқалады.

Эналаприлмен салыстырғанда индапамид және периндоприлмен біріктірілген ем аясында барынша айқын гипертензияға қарсы әсері де байқалды.

2 типті қант диабетімен ауыратын пациенттерде (орташа көрсеткіштер – 66 жас, дене салмағының индексі 28 кг/м², гликозилденген гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АҚ 145/81 мм сын.бағ.) индапамид+периндоприл тұрақты біріктірілімінің гликемиялық бақылауға арналған стандартты емге және қарқынды гликемиялық бақылау (ҚГБ) стратегиясына қосымша (мақсатты HbA1c < 6,5 %) басқа негізгі микро- және макротамырлық асқынуларға әсері зерттелді.

83 % пациентте – артериялық гипертензия, 32% және 10% – макро- және микроамырлық асқынулар, 27% - микроальбуминурия байқалды. Зерттеуге енгізілген кезде пациенттердің көпшілігі гипогликемиялық ем, пациенттердің 90%-ы ішке

қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілер (пациенттердің 47%-ы монотерапияда, 46 %-ы екі препаратпен емде, 7 %-ы үш препаратпен емде) алды. Пациенттердің 1 %-ы инсулин емін, 9%-ы тек диета емін алды. Сульфонилмочевина туындыларын пациенттердің 72%-ы, метформинді 61%-ы қабылдады. Қатар жүретін ем ретінде пациенттердің 75 %-ы гипотензиялық дәрілер, пациенттердің 35%-ы - гиполипидемиялық дәрілер (негізінен ГМГ- КоА – редуктаза тежегіштері (статиNDER) - 28%), антиагрегант ретінде ацетилсалицил қышқылын және басқа антиагрегантты препараттар (47 %) қабылдаған.

Пациенттер периндоприлмен/индапамидпен ем қабылдаған кіріспе кезеңінің 6 аптасынан кейін олар стандартты гликемиялық бақылау тобына немесе ҚГБ тобына (дозаны тәулігіне ең жоғары 120 мг дейін арттыру немесе басқа гипогликемиялық дәрілер қосу мүмкіндігі бар Диабетон МВ дәрілік препараты) таратылды.

ҚГБ тобында (орташа бақылау ұзақтығы 4,8 жыл, орташа НbA1c 6,5 %) стандартты бақылау тобымен салыстырғанда (орташа НbA1c 7,3 %) макро және микроамамырлық асқынулардың біріктірілген жиілігі салыстырмалы қаупінің айтарлықтай 10%-ға төмендеуі көрсетілген.

Артықшылыққа салыстырмалы қаупін едәуір: негізгі микроамамырлық асқынуларды 14%-ға, нефропатияның пайда болуы мен өршуін 21%-ға, микроальбуминурияны 9%-ға, макроальбуминурияны 30%-ға және бүйрек тарапынан асқынудың дамуын 11%-ға төмендету арқылы қол жеткізілді.

Гипотензивті емнің артықшылықтары ҚГБ аясында қол жеткізілген артықшылықтарға байланысты емес.

Индапамид

Гипертензияға қарсы әсер препаратты ең аз диуретикалық әсері бар дозаларда қолданғанда көрінеді.

Индапамидтің гипертензияға қарсы әсері ірі артериялардың серпімді қасиеттерінің жақсаруымен, ЖШТК төмендеуімен байланысты.

Индапамид ҚГБ дәрежесін төмендетеді, қан плазмасындағы липидтердің концентрациясына әсер етпейді: триглицеридтер, жалпы холестерин, ТТЛП, ТЖЛП; көмірсулар алмасуы (соның ішінде қант диабетімен қатар жүретін пациенттерде).

Периндоприл

Периндоприл кез келген ауырлық дәрежесіндегі артериялық гипертензияны емдеуде тиімді. Препараттың гипертензияға қарсы әсері бір рет қабылдағаннан кейін 4-6 сағаттан соң ең жоғарысына жетеді және 24 сағат бойы сақталады. Препаратты

қабылдағаннан кейін 24 сағаттан соң АӨФ айқын (шамамен 80 %) қалдық тежелуі байқалады.

Периндоприл қан плазмасындағы ренин белсенділігі төмен және қалыпты пациенттерде гипертензияға қарсы әсер береді.

Тиазидті диуретиктерді бірге қолдану гипертензияға қарсы әсердің айқындығын күшейтеді. Сонымен қатар, АӨФ тежегіші мен тиазидті диуретиктің біріктірілуі диуретиктерді қабылдау аясында да гипокалиемия даму қаупінің төмендеуіне әкеледі.

Клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы

Ангиотензин II рецепторларының антагонистері (АРА II) бар АӨФ тежегішін қолданумен біріктірілген ем клиникалық зерттеулерінің деректері бар.

Анамнезінде жүрек-қантамырлары немесе цереброваскулярлық ауруы немесе нысана ағзаның расталған зақымдануымен қатар жүретін 2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеулер, сондай ақ 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілді.

Зерттеу деректері біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде бүйрек және/немесе кардиоваскулярлық оқиғалар пайда болуына және өлім-жітім көрсеткіштеріне елеулі оң әсерін анықтамаған, бұл ретте монотерапия алған пациенттермен салыстырғанда гиперкалиемияның, жедел бүйрек жеткіліксіздігінің және/немесе артериялық гипотензияның даму қаупі жоғарылаған.

АӨФ және АРА II тежегіштерінің ұқсас топшілік фармакодинамикалық қасиеттерін ескере отырып, бұл нәтижелерді кез келген басқа препараттардың, АӨФ және АРА II тежегіштері кластарының өкілдері өзара әрекеттесуінде күтуге болады.

Сондықтан диабеттік нефропатиямен ауыратын пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен бірге АӨФ тежегіштерін қолдануға болмайды.

2 типті қант диабеті және созылмалы бүйрек ауруы немесе жүрек-қантамырлар ауруы немесе осы аурулар бірігіп келетін пациенттерде АӨФ немесе АРА II тежегіштерімен стандартты емге алискиренді қосудың оң әсерін зерттеу бойынша клиникалық зерттеу деректері бар. Зерттеу қажетсіз нәтижелер пайда болу қаупінің жоғарылауына байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қантамырларынан болатын өлім мен инсульт плацебо тобымен салыстырғанда алискирен қабылдаған пациенттер тобында жиі кездескен. Сондай-ақ, жағымсыз құбылыстар мен ерекше қызығушылық тудыратын жағымсыз құбылыстар (гиперкалиемия, артериялық гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы) плацебо тобына қарағанда алискирен тобында жиі тіркелді.

Балалар

Балаларда Нолипрел Аргинин препаратын қолдану туралы деректер жоқ.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Нолипрел Аргинин

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

Индапамид

Сіңірілуі

Индапамид асқазан-ішек жолынан тез және толық сіңіріледі. Қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға препаратты ішке қабылдағаннан кейін 1 сағаттан кейін жетеді.

Таралуы

Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 79 % құрайды.

Биотрансформациясы және элиминациясы

Жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) 14-24 сағатты құрайды (орта есеппен 18 сағат). Препаратты қайта қолдану оның организмде жинақталуына әкелмейді. Ол негізінен несеппен (енгізілген дозаның 70%) және нәжіспен (22 %) белсенді емес метаболиттер түрінде шығарылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде фармакокинетикасы өзгермейді.

Периндоприл

Сіңірілуі

Ішке қабылдағаннан кейін периндоприл тез сіңеді және шектік концентрациясына 1 сағат ішінде жетеді. Периндоприлдің жартылай шығарылу кезеңі 1 сағатқа тең. Биожетімділігі 65-70 % құрайды.

Тамақтану периндоприлдің периндоприлатқа айналуын баяулатады, осылайша биожетімділікке әсер етеді. Сондықтан периндоприлді тәулігіне бір рет, таңертең, тамақтанар алдында қабылдау керек.

Таралуы

Байланысты емес периндоприлаттың таралу көлемі шамамен 0,2 л/кг құрайды. Периндоприлаттың қан плазмасы ақуыздарымен, ең бастысы АӨФ байланысуы периндоприлдің концентрациясына байланысты және шамамен 20% құрайды.

Биотрансформациясы

Периндоприл - бұл ізашар дәрі. Периндоприлдің жалпы мөлшерінің 27% -ы белсенді периндоприлат метаболиті түрінде қанға түседі. Белсенді периндоприлаттан басқа, фармакологиялық белсенділігі жоқ тағы 5 метаболит түзіледі. Қан плазмасындағы периндоприлаттың шекті концентрациясына 3-4 сағат ішінде жетеді.

Элиминациясы

Периндоприлат организмнен несеппен шығарылады және бос фракцияның жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) шамамен 17 сағатты құрайды, нәтижесінде тепе-теңдік күйіне 4 күн ішінде жетеді.

Дозаға тәуелділігі (дозаға тәуелсіздігі)

Периндоприлдің дозасы мен оның қан плазмасындағы концентрациясы арасында дозаға тәуелділігі көрсетілді.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

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

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған кезде дозаны бұзылу дәрежесіне (креатинин клиренсі) қарай түзеткен жөн.

Диализ

Периндоприлаттың диализ клиренсі 70 мл/мин құрайды.

Бауыр циррозы

Бауыр циррозы бар пациенттерде периндоприлдің фармакокинетикасы өзгерген сипатта: бастапқы молекуланың бауыр клиренсі екі есе төмендеген. Алайда, пайда болған периндоприлат мөлшері азаймайды, сондықтан дозаны түзету қажет емес (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Индапамид пен периндоприлдің біріктірілімі оның компоненттеріне қарағанда біршама уыттылыққа ие. Бүйрек көріністері егеуқұйрықтарда күшеймейтін сияқты. Дегенмен, біріктірілім иттерде асқазан-ішек уыттылығын тудырады, ал буаз аналықтарға уытты әсер егеуқұйрықтарда күшейіп кететінге ұқсайды (периндоприлмен салыстырғанда).

Алайда, бұл жағымсыз әсерлер пайдаланылатын емдік дозалардан едәуір жоғары деңгейде көрінеді.

Периндоприл мен индапамидпен бөлек жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулер геноуыттылық немесе канцерогендік потенциалды анықтамаған. Репродуктивті

уыттылықты зерттеу эмбриоуыттылық немесе тератогендік әсерін анықтамаған, фертильділікке әсері болмаған.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Ядро:

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 (сақтау мерзімі)

3 жыл.

6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

30 °С -ден аспайтын температурада сақтау керек.

6.5. Бастапқы қаптаманың сипаты мен мазмұны

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция өндірісінде:

14 немесе 30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

1 құтыдан (14 немесе 30 таблеткадан) қосымша парақпен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

Стационарларға арналған қаптама:

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

3 құтыдан (30 таблеткадан) қосымша парақтың бірдей санымен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция өндірісінде және

«СЕРВЬЕ РУС» ЖШҚ, Ресей өлшеп-орау/қаптауда:

14 немесе 30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

1 құтыдан (14 немесе 30 таблеткадан) қосымша парақпен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

Стационарларға арналған қаптама:

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

3 құтыдан (30 таблеткадан) қосымша парақтың бірдей санымен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

«СЕРВЬЕ РУС» ЖШҚ, Ресей өндірісінде:

14, 29 немесе 30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

1 құтыдан (14, 29 немесе 30 таблеткадан) қосымша парақпен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

Стационарларға арналған қаптама:

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

3 құтыдан (30 таблеткадан) қосымша парақтың бірдей санымен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция өндірісінде және «Сервье (Ирландия)

Индастриз Лтд» Ирландия өлшеп-орау/қаптауда:

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

1 құтыдан (30 таблеткадан) қосымша парақпен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

Стационарларға арналған қаптама:

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

3 құтыдан (30 таблеткадан) қосымша парақтың бірдей санымен алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Утилизациялауға арнайы 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

Тұтынушылардың шағымдары мына мекенжайға жолданады: Ресей Федерациясы

"Сервье" АҚ

125196, Мәскеу қ., Лесная көш., 7 үй, 7/8/9 қабат Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. пошта: servier.russia@servier.com

Армения Республикасы

“Лаборатории Сервье” Өкілдігі

0002, Ереван қ., Амирян көшесі, 15, дүкен 100, Кентрон

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. пошта: mariam.antonyan@servier.com

Беларусь Республикасы

"Les Laboratoires Servier" УАҚ (Француз Республикасы) Беларусь Республикасындағы өкілдігі

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

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. пошта: officeBY@servier.com

Қазақстан Республикасы және Қырғыз Республикасы

“Сервье Казахстан” ЖШС

050020, Алматы қ., Достық даңғ. 310Г Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. пошта: kazadinfo@servier.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

Ресей Федерациясында: ЛП-№(000179)-(РГ-RU)

Қырғыз Республикасында: ЛП-№000179-ГП-KG

Беларусь Республикасында: ЛП - № 000179-ГП-BY

Армения Республикасында: ЛП-№(000179)-(ГП-AM)

Қазақстан Республикасында: ЛП-№ 000179-ГП-KZ

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ

Бірінші тіркеу күні:

Ресей Федерациясында: 29.03.2021

Қырғыз Республикасында: 22.07.2022

Беларусь Республикасында: 28.09.2022

Армения Республикасында: 09.12.2022

Қазақстан Республикасында: 03.03.2023

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Нолипрел Аргинин дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталында «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісінде қолжетімді <http://eec.eaeunion.org>.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нолипрел Аргинин, 0,625 мг+2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид + периндоприл

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,625 мг индапамида и 2,5 мг периндоприла аргинина (соответствует 1,6975 мг основания периндоприла).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 74,455 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах.

Линия разлома (риска) не предназначена для деления таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нолипрел Аргинин показан к применению у взрослых.

- Эссенциальная гипертензия;
- У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эссенциальная гипертензия

По 1 таблетке лекарственного препарата Нолипрел Аргинин 1 раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел Аргинин сразу после монотерапии.

У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

По 1 таблетке лекарственного препарата Нолипрел Аргинин, 1 раз в сутки. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы до 2 таблеток лекарственного препарата Нолипрел Аргинин 1 раз в сутки (или по 1 таблетке лекарственного препарата Нолипрел Форте Аргинин, 1 раз в сутки).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4)

Следует назначать лечение препаратом после оценки функции почек и артериального давления (АД).

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

Лекарственный препарат Нолипрел Аргинин противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) ниже 30 мл/мин).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав лекарственного препарата Нолипрел Аргинин.

Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

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

Лекарственный препарат Нолипрел Аргинин противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Лекарственный препарат Нолипрел Аргинин не следует применять у детей и подростков в возрасте 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 сульфонидам.
- Тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.

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 (см раздел 4.6);
- Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4).
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Нолипрел Аргинин 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 Аргинин

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения), спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме, гиперкалиемия, гипонатриемия, отягощенный аллергологический анамнез, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Общее для индапамида и периндоприла

Применение лекарственного препарата Нолипрел Аргинин, содержащего низкую дозу индапамида и периндоприла аргинина, не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с приемом отдельных компонентов препарата в наименьших разрешенных для применения дозах (см. раздел 4.8). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить увеличения частоты развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Препараты лития

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

Нарушение функции почек

Терапия препаратом Нолипрел Аргинин противопоказана пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 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 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 Аргинин 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.

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 возникновения 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 повышение 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) × вес/0,814 × концентрация креатинина в плазме крови,

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

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

В начале лечения диуретиком у пациентов из-за гиповолемии (вследствие выведения

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

Спортсмены

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

Хориоидальный выпот, острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамид и его производные могут вызывать развитие идиосинкразической реакции, приводящей к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, 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 снижения 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.

В случае, если пациентам с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии назначается терапия комбинацией индапамид + периндоприл, ее следует начинать с низких доз в условиях стационара под контролем функции почек и уровня калия, поскольку у некоторых пациентов развивалась функциональная почечная недостаточность, которая регрессировала после отмены терапии.

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 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 другими 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. *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации*

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы).

Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации.

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

Анафилактикоидные 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 анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной 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 анафилактикоидные 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

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией с 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) лечение должно начинаться с минимальных доз 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 антагонисты 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, принимающих ингибиторы АПФ, при этом следует контролировать уровень калия в сыворотке крови 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 Аргинин содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Содержание натрия

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общее для индапамида и периндоприла

Совместное применение не рекомендуется

Препараты лития

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

Совместное применение требует особой осторожности

Баклофен

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

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

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

Совместное применение требует внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)

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

Индапамид

Совместное применение требует особой осторожности

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

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

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилий);
- некоторые нейролептики:
фенотиазины (например, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд),
бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол),
другие нейролептики (например, пимозид);
- другие вещества (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин при внутривенном введении, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин при внутривенном введении, метадон, астемизол, терфенадин).

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 гипомagneмия 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 противопоказан, так как это увеличивает риск развития 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, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) 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 Аргинин, может возникнуть гиперкалиемия.

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует подобно калийсберегающему диуретику, как и амилорид. Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. Поэтому

совместное применение Нолипрел Аргинин с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если показано совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

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

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина

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

Экстракорпоральная терапия

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

Совместное применение не рекомендуется

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² 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.

Калийсберегающие 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 калийсберегающий 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 калийсберегающего 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 Аргинин противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Лекарственный препарат Нолипрел Аргинин не рекомендуется 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 случаев 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. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Лекарственный препарат Нолипрел Аргинин не рекомендуется 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, применение которых вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

Индапамид не рекомендуется в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

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 2 % пациентов на фоне применения лекарственного препарата Нолипрел Аргинин 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, спазмы 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. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (реакции, в основном кожные, у пациентов с	Часто	-

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)		
Нарушения метаболизма и питания	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	-
Психические нарушения	Лабильность настроения	-	Нечасто
	Депрессия	-	Нечасто*
	Нарушение сна	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто
	Парестезия	Редко	Часто
	Дисгевзия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно вследствие	-	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4)		
	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 сердца (в том числе брадикардия,	Очень редко	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	желудочковая тахикардия и фибриляция 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	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия и связанные с этим симптомы (см. раздел 4.4)	Очень редко	Часто
	Васкулит	-	Нечасто*
	Приливы	-	Редко*
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	Кашель (см. раздел 4.4)	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов средостения	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
	Ангионевротический отёк (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	Обострение псориаза	-	Редко*
	Многоформная эритема	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивенса- Джонсона	Очень редко	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Спазмы 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	Астения	-	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*

MedDRA Классы и системы органов введения	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
	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	Падение	-	Нечасто*

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
осложнения процедур			

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

Описание отдельных нежелательных реакций:

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

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.ru>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

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

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

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

Эл. почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 231 85 14

Факс: +375 (17) 252 53 58

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

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

<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. почта: dlsmi@pharm.kg

<http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09BA04

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

Механизм действия

Нолипрел Аргинин

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;

- усиление мышечного периферического кровотока.

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивное действие

Нолипрел Аргинин

Лекарственный препарат Нолипрел Аргинин 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 Аргинин 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.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м², гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации индапамид+периндоприл на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии для гликемического контроля, так и к стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %).

У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приема внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %).

После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (лекарственный препарат Диабетон МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сутки или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

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 препарата Нолипрел Аргинин у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Нолипрел Аргинин

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

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, и пиковая концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла равен 1 часу. Биодоступность составляет 65-70 %.

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

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушение функции почек

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

Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз печени

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

5.3 Данные доклинической безопасности

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

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

Доклинические исследования, проведенные отдельно с периндоприлом и индапамидом, не выявили генотоксического или канцерогенного потенциала. Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксичного или тератогенного действия, влияние на фертильность отсутствовало.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

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 (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на «Лаборатории Сервье Индастри», Франция:

По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 или 30 таблеток) с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

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

При производстве на «Лаборатории Сервье Индастри», Франция и расфасовке/упаковке на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия:

По 14 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14 или 30 таблеток) с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

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

При производстве на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия:

По 14, 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 1 флакону (по 14, 29 или 30 таблеток) с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

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

При производстве на «Лаборатории Сервье Индастри», Франция и расфасовке/упаковке на «Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд», Ирландия:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

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

Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона (по 30 таблеток) 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 Сервье» / Les Laboratoires Servier

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

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

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

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

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. почта: mariam.antonyan@servier.com

Республика Беларусь

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

Республике Беларусь

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

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Казахстан и Кыргызская Республика

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В Российской Федерации: ЛП-№(000179)-(РГ-RU)

В Кыргызской Республике: ЛП-№000179-ГП-KG

В Республике Беларусь: ЛП-№000179-ГП-ВУ

В Республике Армения: ЛП-№(000179)-(ГП-АМ)

В Республике Казахстан: ЛП-№000179-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации: 29.03.2021

В Кыргызской Республике: 22.07.2022

В Республике Беларусь: 28.09.2022

В Республике Армения: 09.12.2022

В Республике Казахстан: 03.03.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Дата утверждения 18.02.2025