

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «25» сентября 2023 г.
№ N067663

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Периндоприл аргинин и индапамид

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активные вещества: периндоприл 6,79 мг, что соответствует 10 мг периндоприла аргинин и индапамид 2,5 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 142.660 мг, натрия крахмала гликолят (тип А) 5.400 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Нолипрел Би-форте назначается в качестве препарата замены для лечения эссенциальной гипертензии пациентам, достигшим контроля артериального давления с помощью одновременного приема периндоприла и индапамида в тех же дозах, что и в комбинированном препарате.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Нолипрел Би-форте принимают по одной таблетке один раз в день, желательно утром до еды.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4)

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме корректируют с учетом возраста, массы тела и пола. Лечение следует начинать при нормальной почечной функции и с учетом отклика на терапию со стороны артериального давления.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2)

Препарат противопоказан при тяжелом нарушении функции печени.

Пациентам с нарушением функции печени средней степени тяжести коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел 4.4)

Препарат противопоказан при нарушении функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин).

При последующем наблюдении необходимо часто контролировать уровень креатинина и калия.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность Нолипрела Би-форте у детей и подростков не установлена. Нет данных. Нолипрел Би-форте не следует назначать детям и подросткам.

Способ применения

Для приема внутрь

4.3 Противопоказания

Связанные с периндоприлом:

- повышенная чувствительность к действующему веществу или другим ингибиторам АКФ
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АКФ
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек
- второй и третий триместры беременности
- одновременное применение Нолипрела Би-форте с препаратами на основе алискирена у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²)
- одновременное применение с терапией сакубитрилом/валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения препаратом Нолипрел Би-форте необходимо выдержать интервал не менее 36 часов
- экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки

Связанные с индапамидом:

- повышенная чувствительность к действующему веществу или другим сульфонидамидам
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин)
- печеночная энцефалопатия
- тяжелое нарушение функции печени
- гипокалиемия

Связанные с препаратом Нолипрел Би-форте:

- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.

Ввиду недостатка терапевтического опыта Нолипрел Би-форте не следует назначать:

- пациентам, находящимся на диализе.
- пациентам с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие для периндоприла и индапамида:

Литий

Совместное применение лития и комбинации периндоприла и индапамида обычно не рекомендуется.

Связанные с периндоприлом:

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

- Доказано, что одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии,

гиперкалиемии и снижения функции почек (вплоть до острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада абсолютно необходима, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли

Обычно не рекомендуется сочетать периндоприл с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и калийсодержащими заменителями пищевой соли.

Нейтропения/ агранулоцитоз/ тромбоцитопения/ анемия

На фоне приема ингибиторов АКФ отмечались нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной почечной функцией при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Периндоприл следует использовать с крайней осторожностью у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, при приеме иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно если в анамнезе имеется нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов развивались тяжелые инфекции, которые в некоторых случаях не поддавались интенсивному лечению антибиотиками. Если такие пациенты принимают периндоприл, рекомендуется периодически проводить анализ лейкоцитарной формулы, а пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (боль в горле, лихорадка).

Вазоренальная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АКФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности. Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями сывороточной концентрации креатинина, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Реакции повышенной чувствительности / ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента, в том числе периндоприла, в редких случаях отмечался ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Он может развиваться в любое время в период лечения. В таких случаях следует сразу же прекратить прием периндоприла, госпитализировать пациента и начать соответствующий мониторинг, чтобы удостовериться, что все симптомы разрешились к моменту выписки пациента. Отек лица и губ обычно проходит без лечения, хотя для облегчения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Вовлечение языка, гортани или голосовой щели может привести к нарушению проходимости дыхательных путей, в этом случае следует сразу же начать соответствующее лечение, сделать подкожную инъекцию раствора адреналина в разведении 1:1000 (0,3 мл-0,5 мл) и/или принять меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы АКФ, ангионевротический отек отмечался чаще, чем у представителей других рас.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АКФ, повышен риск его развития при приеме ингибиторов АКФ.

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, отмечался ангионевротический отек кишечника. Пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них); в некоторых случаях ангионевротический отек лица отсутствовал в анамнезе и уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагноз ангионевротического отека ставился на основании КТ или УЗИ живота или во время хирургического вмешательства, а симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АКФ. Ангионевротический отек кишечника следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, с жалобами на боль в животе.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека. Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов. Одновременное применение ингибиторов АКФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АКФ.

Анафилактикоидные реакции во время десенситизации

Имеются отдельные сообщения о развитии стойких, угрожающих жизни анафилактикоидных реакций при приеме ингибиторов АКФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АКФ следует принимать с осторожностью склонным к аллергиям пациентам при проведении десенситизации и полностью избегать тем, кто проходит иммунотерапию ядом. Тем не менее, эти реакции можно предотвратить, временно отменив ингибитор АКФ не менее чем за 24 часа до процедуры у пациентов, которым необходимо провести десенситизацию и использовать ингибиторы АКФ.

Анафилактикоидные реакции во время афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекращать прием ингибиторов АКФ перед каждой процедурой афереза.

Пациенты на гемодиализе

У пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении гемодиализа с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (AN 69®) отмечались анафилактические реакции. У этих пациентов следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Первичный гиперальдостеронизм

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Прием ингибиторов АКФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АКФ не является абсолютно необходимым, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные

гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и при необходимости подобрать альтернативную терапию.

Связанные с индапамидом:

Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать, особенно в случае нарушения баланса электролитов, печеночную энцефалопатию, которая может, прогрессируя, привести к печеночной коме. В этом случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность

При использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи фоточувствительности. Рекомендуется прекратить лечение, если во время лечения будет отмечаться реакция фоточувствительности. При необходимости возобновить лечение диуретиком рекомендуется защищать открытые участки тела от воздействия солнечных лучей и искусственного ультрафиолетового излучения типа А.

Общие для периндоприла и индапамида:

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина < 60 мл/мин) препарат противопоказан.

У некоторых пациентов с гипертензией без предшествующего явного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить лечение либо в меньшей дозе, либо одним из компонентов препарата

Этим пациентам требуется частый контроль уровня калия и креатинина, через две недели после начала лечения, а затем раз в два месяца в течение периода терапевтической стабильности. Почечная недостаточность в основном отмечалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или уже имеющимся нарушением функции почек, в том числе при стенозе почечной артерии.

Обычно препарат не рекомендуется в случае двустороннего стеноза почечных артерий или наличия только одной функционирующей почки.

Гипотензия и водно-электролитные нарушения

Имеется риск внезапной гипотензии на фоне уже имеющегося снижения содержания натрия (в особенности у пациентов со стенозом почечной артерии). В связи с этим следует систематически проверять наличие клинических признаков обезвоживания и снижения содержания электролитов, которое может произойти на фоне диареи или рвоты. У таких пациентов следует регулярно контролировать уровень электролитов в плазме.

При значительной гипотензии может потребоваться внутривенная инфузия изотонического физиологического раствора.

Преходящая гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления удовлетворительного объема циркулирующей крови и артериального давления лечение можно возобновить в более низкой дозе или лишь одним компонентом.

Уровень калия

Комбинация периндоприла с индапамидом не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае использования любого антигипертензивного препарата на основе диуретика, следует регулярно контролировать уровень калия в плазме.

Вспомогательные вещества

Нолипрел Би-форте не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями: непереносимостью галактозы, общей лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Уровень натрия

В каждой таблетке Нолипрела Би-форте содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. фактически не содержится.

Связанные с периндоприлом:

Кашель

При использовании ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента отмечался сухой кашель. Он имел устойчивый характер и проходил при отмене лечения. Этот симптом может иметь ятрогенную этиологию. Если назначение ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента необходимо, лечение можно продолжить.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность периндоприла у детей и подростков в монотерапии или в комбинации не установлена.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, водно-электролитных нарушений и т. д.)

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

Следовательно, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при приеме ингибиторов АКФ может привести, особенно при первом назначении и в течение первых двух недель лечения, к внезапному снижению артериального давления и/или повышению содержания креатинина в плазме крови, что указывает на функциональную почечную недостаточность. В отдельных, хотя очень редких случаях подобное расстройство развивается остро, и начало процесса трудно предугадать.

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

Пожилые люди

До начала терапии следует исследовать почечную функцию и уровень калия. Начальную дозу корректируют в зависимости от степени снижения артериального давления, особенно при наличии водно-электролитных нарушений, чтобы избежать развития внезапной гипотензии.

Атеросклероз

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

Вазоренальная гипертензия

Лечение вазоренальной гипертензии состоит в реваскуляризации. Тем не менее, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента могут быть эффективны у пациентов с вазоренальной гипертензией, ожидающих реконструктивную операцию, или в случае, когда такая операция невозможна.

Нолипрел Би-форте не подходит пациентам с установленным стенозом почечной артерии или подозрением на такой диагноз, поскольку лечение следует начинать в стационаре с более низкой дозы, чем в одной таблетке Нолипрела Би-форте.

Сердечная недостаточность / тяжелая сердечная недостаточность

Нолипрел Би-форте не подходит пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (степень IV), поскольку лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы. Не следует прекращать лечение бета-блокаторами у пациентов

с гипертензией и коронарной недостаточностью: ингибиторы АКФ добавляют к бета-блокаторам.

Сахарный диабет

Нолипрел Би-форте не подходит пациентам с инсулинзависимым диабетом (тенденция к спонтанному повышению содержания калия), поскольку лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы.

У пациентов диабетом, ранее принимавших пероральные противодиабетические препараты либо инсулин, следует тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ.

Этнические различия

Как и другие ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, периндоприл менее эффективен для снижения артериального давления у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно вследствие того, что в негроидной популяции пациентов с высоким артериальным давлением чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента могут приводить к гипотензии при проведении общей анестезии, особенно если используемый анестетик обладает гипотензивным потенциалом.

Поэтому прием ингибиторов АКФ длительного действия, таких как периндоприл, рекомендуется, по возможности, прекратить за день до хирургической операции.

Стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

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

Нарушение функции печени

В редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождается синдромом, который начинается холестатической желтухой и прогрессирует до фульминантного некроза печени и (иногда) летального исхода. Механизм развития этого синдрома неизвестен. При развитии желтухи или значительного увеличения активности печеночных ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, следует прекратить прием ингибиторов АКФ и провести соответствующее медицинское обследование.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, в том числе периндоприл, отмечалось повышение уровня калия в сыворотке. Ингибиторы АКФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам риска гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (>70 лет), сахарный диабет, сопутствующие явления, в частности обезвоживание, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид и т.д.), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение уровня калия в сыворотке (гепарины, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, другие ингибиторы АКФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/сут, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, иммунодепрессивные препараты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм). и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Использование препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или содержащих калий заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушениями функцией почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, а иногда и фатальные аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов

следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. При необходимости одновременного применения препарата с вышеупомянутыми средствами их следует принимать с осторожностью при частом контроле уровня калия в сыворотке.

Связанные с индапамидом:

Водно-электролитный баланс

Уровень натрия

До начала лечения необходимо провести оценку содержания натрия, в дальнейшем такие исследования должны проводиться регулярно. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, именно поэтому необходим регулярный контроль. У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени контроль должен проводиться еще чаще. Все диуретики могут приводить к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия с гиповолемией могут привести к обезвоживанию и развитию ортостатической гипотензии. Сопутствующие потери ионов хлора могут вызвать вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота возникновения и выраженность этого эффекта незначительны.

Уровень калия

Основная опасность при приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков заключается в дефиците калия и, соответственно, гипокалиемии. Гипокалиемия может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Следует избегать снижения уровня калия (<3,4 ммоль/л) у пациентов из групп высокого риска, таких как пожилые и/или истощенные люди (вне зависимости от политерапии), пациенты с циррозом, сопровождающимся отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью.

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

Пациенты с врожденным или ятрогенным увеличением интервала QT также принадлежат к группе риска. Гипокалиемия, как и брадикардия, является фактором риска для развития тяжелых нарушений сердечного ритма, в частности полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которые могут привести к летальному исходу.

Во всех случаях необходимо чаще проводить определение уровня калия. Первый анализ уровня калия в плазме следует провести в течение первой недели после начала лечения.

В случае обнаружения низких показателей калия необходимо провести коррекцию этого состояния.

Уровень кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики способны уменьшать выведение кальция с мочой, что приводит к временному и незначительному увеличению концентрации кальция в плазме. Значительное увеличение уровня кальция может быть связано с недиагностированным гиперпаратиреозом. В таких случаях лечение следует прекратить до исследования функции паращитовидной железы.

Содержание глюкозы в крови

У пациентов с диабетом, особенно при низком уровне калия, необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Мочевая кислота

У пациентов с высоким содержанием мочевой кислоты повышается вероятность приступов подагры.

Почечная функция и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в полной мере эффективны только в тех случаях, когда почечная функция находится в норме или лишь слегка снижена (уровни креатинина у взрослого ниже примерно 25 мг/л, т.е. 220 мкмоль/л).

У пожилых людей показатели уровня креатинина в плазме следует рассчитывать с поправкой на возраст, вес и пол по формуле Кокрофта:

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

где: возраст выражается в годах,

масса тела – в килограммах,

уровень креатинина в плазме – в микромолях на литр.

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

Гиповолемия, развившаяся вследствие потери воды и натрия в начале лечения диуретиками, приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может вызвать повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Эта преходящая функциональная почечная недостаточность не имеет нежелательных последствий у пациентов с нормальной почечной функцией, но при уже имеющейся почечной недостаточности состояние пациента может ухудшиться.

Спортсмены

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

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать развитие идиосинкразических реакций, приводящих к хориоидальному выпоту с дефектом поля зрения, временной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения или боль в глазах и обычно возникают в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Без надлежащей терапии острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. В первую очередь необходимо как можно скорее прекратить прием лекарственного препарата. В случае если внутриглазное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. К факторам риска, которые могут привести к развитию острой закрытоугольной глаукомы, можно отнести аллергию на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общие для периндоприла и индапамида:

Одновременное применение не рекомендуется:

Литий: при одновременном приеме лития и ингибиторов АКФ отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке и его токсичности. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом одновременно с литием не рекомендуется, но если это необходимо, то следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке.

Одновременное применение требует особой осторожности:

Баклофен: усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (в том числе ацетилсалициловая кислота $\geq 3г/сут$): при назначении ингибиторов АКФ в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) возможно снижение их гипотензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АКФ и НПВП может привести к ухудшению почечной функции вплоть до острой почечной

недостаточности и повышению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. При одновременном назначении этих препаратов, особенно пожилым пациентам, следует соблюдать осторожность. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и проводить регулярный контроль функции почек как в начале комбинированной терапии, так и в процессе лечения.

Одновременное применение требует осторожности:

Антидепрессанты группы имипрамина (трициклические), нейролептики: усиление гипотензивного действия и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Связанные с периндоприлом:

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (вплоть до острой почечной недостаточности), в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС.

Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АКФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. раздел 4.3 и 4.4). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АКФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих Нолипрел Би-форте. Некоторые препараты или фармакотерапевтические группы препаратов могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АКФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты, например циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата Нолипрел Би-форте с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3):

Алискирен: у пациентов с диабетом или нарушением функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экстракорпоральные процедуры: экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (например, полиакрилонитриновых мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактических реакций. При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Одновременное применение не рекомендуется:

Алискирен: у пациентов без диабета или нарушения функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Одновременное применение ингибитора АКФ и блокатора рецепторов ангиотензина: в литературе упоминалось, что у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней комбинированная терапия ингибитором АКФ и блокатором рецепторов ангиотензина повышает частоту гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (вплоть до острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (сочетание АКФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин: риск усиления нежелательных явлений, например ангионевротического отека (отек Квинке).

Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), калий (соли): гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с этими лекарственными препаратами. Если сопутствующее применение этих препаратов все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информацию о применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. в разделе «Одновременное применение требует особой осторожности».

Одновременное применение требует особой осторожности:

Антидиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты): эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АКФ и антидиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению гипогликемического действия с риском развития гипогликемии. Это явление чаще наблюдается в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Диуретики без калийсберегающих свойств: после начала терапии ингибитором АКФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно на фоне водно-электролитных нарушений, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Для снижения риска гипотензии следует отменить диуретик и увеличить потребление жидкости и соли, после чего начинать лечение периндоприлом в низкой дозе с постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать водно-электролитные нарушения, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АКФ с последующим возобновлением приема диуретика без калийсберегающих свойств или начинать прием ингибитора АКФ в низкой дозе с постепенным увеличением.

При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками прием ингибитора АКФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно после снижения дозы диуретика без калийсберегающих свойств.

Во всех случаях в течение первых недель терапии ингибитором АКФ следует контролировать почечную функцию (уровень креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон): прием эплеренона или спиронолактона в дозах 12,5-50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АКФ для лечения сердечной недостаточности II-IV класса (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40% и с использованием ранее ингибиторов АКФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует исключить гиперкалиемию и почечную недостаточность.

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

Одновременное применение требует осторожности:

Антигипертензивные и сосудорасширяющие средства: комбинированный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления.

Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АКФ может привести к повышению риска лейкопении.

Средства для общей анестезии: ингибиторы АКФ могут увеличивать гипотензивный эффект некоторых средств для общей анестезии.

Симпатомиметики: симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АКФ.

Препараты золота: в редких случаях у пациентов, получающих инъекции золота (ауротиомалат натрия), при одновременном применении ингибиторов АКФ, включая периндоприл, отмечались нитритоидные реакции (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию).

Связанные с индапамидом:

Одновременное применение требует особой осторожности:

Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»: из-за риска наступления гипокалиемии следует соблюдать осторожность при приеме индапамида в сочетании с препаратами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как, среди прочих: антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол), некоторые антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), производные бутирофенона (например, дроперидол, галоперидол), другие антипсихотические препараты (например, пимозид); другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин). Профилактика снижения уровня калия и коррекция в случае необходимости: мониторинг интервала QT.

Препараты, снижающие уровень калия: амфотерицин В (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системно), тетракозактид, стимулирующие слабительные:

усиление риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Мониторинг и коррекция содержания калия при необходимости; особая внимательность требуется при применении сердечных гликозидов. Следует применять нестимулирующие слабительные средства.

Сердечные гликозиды: при низком уровне калия возрастает токсический эффект сердечных гликозидов. Следует контролировать уровень калия и ЭКГ и при необходимости скорректировать терапию.

Аллопуринол: одновременное применение с индапамидом повышает частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Одновременное применение требует осторожности:

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен): хотя эта комбинация целесообразна у некоторых пациентов, возможно развитие гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Необходимо проводить мониторинг уровня калия плазмы крови и ЭКГ и при необходимости пересмотреть терапию.

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне терапии диуретиками, особенно петлевыми, при одновременном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует назначать метформин, если концентрация креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: в случае обезвоживания при приеме диуретиков имеется повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при использовании йодсодержащих контрастных веществ в высоких дозах. Перед введением йодсодержащих контрастных веществ следует компенсировать потерю жидкости.

Кальций (соли): возможно увеличение содержания кальция в результате снижения его экскреции с мочой.

Циклоспорин, такролимус: риск повышения уровня креатинина без изменения циркулирующего уровня циклоспорина даже при отсутствии водно-электролитных нарушений.

Кортикостероиды, тетракозактид (для системного введения): снижение антигипертензивного действия (вызванная кортикостероидами задержка воды и солей).

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Учитывая влияние отдельных компонентов данного комбинированного препарата на беременность и кормление грудью, не рекомендуется принимать Нолипрел Би-форте в первом триместре беременности. Нолипрел Би-форте противопоказан во втором и третьем триместре беременности.

Нолипрел Би-форте не рекомендуется принимать во время кормления грудью. Поэтому в зависимости от важности данной терапии для матери следует принять решение либо прекратить кормление грудью, либо прекратить прием Нолипрела Би-форте.

Беременность

Периндоприл:

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при воздействии ингибиторов АКФ в первом триместре беременности не являются однозначными; тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если продолжение терапии ингибиторами АКФ не является абсолютно необходимым, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и при необходимости подобрать альтернативную терапию.

Известно, что прием ингибиторов АКФ во втором и третьем триместре вызывает фетотоксичность (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

В случае приема ингибиторов АКФ, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почечной функции и черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АКФ, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гипотензии.

Индапамид:

Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Продолжительное использование тиазидных диуретиков в третьем триместре беременности может снизить объем плазмы у матери, а также маточно-плацентарное кровообращение, что может привести к фетоплацентарной ишемии и задержке развития.

В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

В качестве меры предосторожности желательно избегать использования индапамида в период беременности.

Кормление грудью

Нолипрел Би-форте не рекомендуется принимать во время кормления грудью.

Периндоприл:

Ввиду отсутствия информации об использовании периндоприла в период кормления грудью применение периндоприла не рекомендуется, и во время кормления грудью предпочтение отдается альтернативным препаратам с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Индапамид:

Данных о проникновении индапамида и его метаболитов в грудное молоко у человека недостаточно. Возможно возникновение повышенной чувствительности к производным сульфонида и гипокалиемии. Нельзя исключить риск для новорожденных и грудных детей.

Индапамид обладает близким сходством с тиазидными диуретиками, применение которых в период кормления грудью приводило к снижению или даже прекращению выработки молока.

Индапамид не рекомендуется принимать в период кормления грудью.

Фертильность

Общее для периндоприла и индапамида

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Не предполагается воздействие на фертильность человека.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Ни одно из двух активных веществ, ни индивидуально, ни в комбинации в составе Нолипрела Би-форте, не влияют на скорость реакции, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другим гипотензивным препаратом, могут отмечаться индивидуальные реакции в ответ на снижение артериального давления.

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

4.8 Нежелательные реакции

а. Краткие сведения по безопасности

Прием периндоприла подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и имеет тенденцию уменьшать потерю калия, вызванную индапамидом.

У 6% пациентов, принимающих Нолипрел Би-форте, наблюдается гипокалиемия (уровень калия <3,4 ммоль/л).

Наиболее частые нежелательные реакции:

- на периндоприл: головокружение, головная боль, парестезия, искажение вкусового восприятия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.
- на индапамид: реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

В ходе клинических испытаний и/или пострегистрационного применения наблюдались следующие нежелательные явления, распределенные по частоте возникновения:

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 ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно рассчитать по имеющимся данным).

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко	-
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко
	Панцитопения	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности (в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения	Нечасто*	-
	Гипонатриемия	Нечасто*	Неизвестно
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
	Снижение содержания калия, сопровождающееся гипокалиемией, особенно серьезное у отдельных групп высокого риска	-	Неизвестно
Нарушения со стороны психики	Перепады настроения	Нечасто	-
	Нарушения сна	Нечасто	-

	Спутанность сознания	Очень редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезия	Часто	Редко
	Искажение вкусового восприятия	Часто	-
	Сонливость	Нечасто*	-
	Обморок	Нечасто*	Неизвестно
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска	Очень редко	-
	Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности	-	Неизвестно
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Неизвестно
	Миопия	-	Неизвестно
	Нечеткость зрения	-	Неизвестно
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Неизвестно
	Хориоидальный выпот	-	Неизвестно
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Вертиго	Часто	Редко
	Звон в ушах	Часто	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*	-
	Тахикардия	Нечасто*	-
	Стенокардия	Очень редко	-
	Аритмии (в том числе брадикардия, вентрикулярная тахикардия и мерцательная аритмия)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска	Очень редко	-
	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможен летальный исход)	-	Неизвестно
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и связанные с ней явления)	Часто	Очень редко
	Васкулит	Нечасто*	-
	Синдром Рейно	Неизвестно	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-
	Запор	Часто	Редко
	Диарея	Часто	-
	Диспепсия	Часто	-
	Тошнота	Часто	Редко
	Рвота	Часто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Очень редко	Неизвестно
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
мышечные судороги Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-
	Сыпь	Часто	-
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто
	Крапивница	Нечасто	Очень редко
	Ангioneвротический отек	Нечасто	Очень редко
	Пурпура	-	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-
	Реакции фоточувствительности	Нечасто*	Неизвестно
	Пемфигоид	Нечасто*	-
	Обострение псориаза	Редко*	-
	Мультиформная эритема	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
	Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Часто
Возможное ухудшение течения существующей острой системной красной волчанки		-	Неизвестно
Артралгия		Нечасто*	-
Миалгия		Нечасто*	Неизвестно
Мышечная слабость		-	Неизвестно
Рабдомиолиз		-	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Часто	-
	Боль в груди	Нечасто*	-
	Общая слабость	Нечасто*	-
	Периферический отек	Нечасто*	-
	Гипертермия	Нечасто*	-
	Утомляемость	-	Редко
Результаты лабораторных и инструментальных	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто*	-
	Повышение уровня креатинина	Нечасто*	-

исследований	в крови		
	Повышение уровня билирубина в крови	Редко	-
	Повышение активности ферментов печени	Редко	Неизвестно
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	Очень редко	-
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Неизвестно
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неизвестно
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	-	Неизвестно
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падение	Нечасто*	-

* Для нежелательных явлений, зарегистрированных в спонтанных сообщениях, частота рассчитана по данным клинических испытаний.

При применении других ингибиторов АКФ отмечались случаи синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). СНС АДГ считается очень редким, но возможным осложнением терапии ингибиторами АКФ, включая периндоприл.

Сообщение о подозрениях на нежелательные реакции

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятной нежелательной реакцией в случаях передозировки является гипотензия, иногда сопровождающаяся тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией вплоть до анурии (вследствие гиповолемии). Могут отмечаться нарушения водно-электролитного баланса (низкий уровень натрия, низкий уровень калия).

Лечение

Меры первой помощи направлены на быстрое выведение принятого препарата(-ов) путем промывания желудка и/или приема активированного угля, а затем восстановление водно-электролитного баланса в условиях специализированного стационара.

В случае сильной гипотензии пациента следует уложить на спину с головой ниже уровня тела. При необходимости можно провести внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора или увеличить ОЦК другим методом.

Периндоприлат, активная форма периндоприла, удаляется диализом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы в комбинации с другими препаратами. АКФ ингибиторы в комбинации с диуретиками. Периндоприл в комбинации с диуретиками.

Код АТХ С09ВА04

Нолипрел Би-форте – это комбинация аргининовой соли периндоприла, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента, и индапамида, хлорсульфамоилового диуретика. Фармакологическое действие препарата обусловлено фармакологическими свойствами каждого из этих компонентов и аддитивным синергическим эффектом обоих компонентов при их сочетании.

Механизм действия

Периндоприл:

Периндоприл является ингибитором ангиотензин-конвертирующего фермента (ингибитор АКФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, обладающий сосудосуживающим действием; кроме того, этот фермент стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников и разложение брадикинина, сосудорасширяющего вещества, на неактивные гептапептиды.

В результате происходит:

- снижение секреции альдостерона,
- увеличение активности ренина в плазме по принципу отрицательной обратной связи,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное в основном действием на сосуды мышц и почек и не сопровождающееся задержкой соли и воды или рефлекторной тахикардией при длительном лечении.

Антигипертензивное действие периндоприла также отмечалось у пациентов с низкой или нормальной концентрацией ренина.

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

Периндоприл облегчает работу сердца:

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

Исследования, проведенные с участием пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, показали:

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

Кроме того, улучшались показатели нагрузочных проб.

Индапамид:

Индапамид является производным сульфонида с индольным кольцом, по фармакологическим свойствам он близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Увеличивает выделение с мочой натрия и хлоридов и, в меньшей степени, калия и магния, увеличивая тем самым диурез и оказывая антигипертензивное действие.

Фармакодинамические эффекты

Нолипрел Би-форте:

Независимо от возраста пациентов с гипертензией, Нолипрел Би-форте приводит к дозозависимому снижению диастолического и систолического артериального давления как в положении лежа, так и стоя.

В ходе PICXEL – многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования с активным контролем – с помощью эхокардиографии оценивали влияние комбинации периндоприла/индапамида на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) в сравнении с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PICXEL пациенты с гипертензией и ГЛЖ (с индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) >120 г/м² у мужчин и >100 г/м² у женщин) были рандомизированы в группу, получавшую 2 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) и 0,625 мг индапамида, или в группу, получавшую 10 мг эналаприла, один раз в день на протяжении одного года лечения. Дозу корректировали в соответствии с данными контроля артериального давления до 8 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 2,5 мг индапамида или 40 мг эналаприла один раз в день. Только 34% участников исследования остались на исходной дозе 2 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина)/0,625 мг индапамида (с сравнения с 20%, оставшимися на дозе эналаприла 10 мг).

В конце лечения во всей популяции рандомизированных пациентов ИМЛЖ снизился значимо больше в группе периндоприла/индапамида ($-10,1$ г/м²), чем в группе эналаприла ($-1,1$ г/м²). Разница между группами по изменению ИМЛЖ составляла $-8,3$ (95% ДИ ($-11,5, -5,0$), $p < 0,0001$).

Наибольшее влияние на ИМЛЖ оказали дозы 8 мг периндоприла (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 2,5 мг индапамида.

В отношении артериального давления по оценке среднее значение различий между группами в рандомизированной популяции составляло $-5,8$ мм рт.ст. (95% ДИ ($-7,9, -3,7$), $p < 0,0001$) для систолического артериального давления и $-2,3$ мм рт.ст. (95% ДИ ($-3,6, -0,9$), $p = 0,0004$) для диастолического артериального давления соответственно, в пользу группы периндоприла/индапамида.

Периндоприл:

Периндоприл эффективен при гипертензии любой степени: легкой, средней и тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления отмечается в положениях лежа и стоя.

Антигипертензивное действие достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема и сохраняется в течение 24 часов.

Отмечается высокая степень остаточной блокады ангиотензин-конвертирующего фермента через 24 часа, которая составляет примерно 80%.

У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления достигается через месяц и не сопровождается тахифилаксией.

Прекращение лечения не вызывает рикошета гипертензии.

Периндоприл характеризуется сосудорасширяющим действием и восстанавливает эластичность основных артерий, гистоморфометрическую структуру резистивных артерий и приводит к снижению гипертрофии левого желудочка.

При необходимости присоединение тиазидных диуретиков приводит к аддитивному синергическому эффекту.

Комбинация ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента с тиазидным диуретиком снижает риск гипокалиемии, возникающий при приеме только одного диуретика.

Индапамид:

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

Его антигипертензивное действие пропорционально способности улучшать эластичность артерий, снижать ОПСС и сопротивление артериол.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, тогда как побочные эффекты продолжают увеличиваться. Если лечение неэффективно, дозу не следует повышать.

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

- не влияет на метаболизм липидов: триглицериды, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП,

- не влияет на углеводный обмен, даже у пациентов с диабетом и гипертензией.

Клиническая эффективность и безопасность

Данные клинических исследований по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Международное исследование по сравнению эффективности телмисартана в монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АКФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Исследование преимуществ алискирена в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа) было посвящено изучению преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АКФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), также чаще были зарегистрированы в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети

Нет данных по применению Нолипрела Би-форте у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Нолипрел Би-форте:

Совместное применение периндоприла и индапамида не влияет на их фармакокинетические свойства по сравнению с их использованием по отдельности.

Абсорбция.

Периндоприл

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час.

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

Индапамид

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

Максимальная концентрация в плазме у человека достигается примерно через 1 час после приема препарата внутрь.

Распределение.

Периндоприл

Объем распределения свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном с ангиотензин-конвертирующим ферментом, но зависит от концентрации.

Индапамид

Связывание с белками плазмы составляет 79%.

Биотрансформация.

Периндоприл

Периндоприл является пролекарством. 27% принятой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного метаболита периндоприлата, из периндоприла образуется еще пять метаболитов, все они неактивны. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается в течение 3-4 часов.

Элиминация.

Периндоприл

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что приводит к достижению равновесного состояния в течение 4 дней.

Индапамид

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

Линейность (нелинейность).

Периндоприл

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость.

Особые группы пациентов

Периндоприл

Пожилые люди

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

Нарушение функции почек

Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

В случае диализа

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

При циррозе

Изменяется фармакокинетика периндоприла, печеночный клиренс исходного вещества снижается в два раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Индапамид:

Нарушение функции почек

При почечной недостаточности фармакокинетика не меняется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсичность комбинации периндоприла и индапамида чуть выше, чем токсичность ее компонентов. У крыс усиления почечных проявлений не наблюдалось. Однако комбинация привела к желудочно-кишечной токсичности у собак и токсическому воздействию на матерей у крыс, не сопровождавшемуся тератогенным действием.

Тем не менее, эти нежелательные эффекты выявляются на уровне доз, которые указывают на очень значительный резерв безопасности по сравнению с применяемыми терапевтическими дозами.

Периндоприл

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (крысы и обезьяны) органом-мишенью оказалась почка, которой наносился обратимый вред.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* мутагенность не отмечалась.

Исследования репродуктивной токсикологии (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Тем не менее, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента как класс обычно индуцируют нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к смерти плода или развитию врожденных дефектов у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. У самок и самцов крыс влияния на фертильность не отмечалось.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не отмечалась.

Индапамид

При пероральном применении наивысших доз (в 40-8000 раз превышающих терапевтические) у различных видов животных наблюдалось усиление диуретических свойств индапамида. При внутривенном или внутривентральном введении индапамида в исследованиях острой токсичности основные симптомы отравления были связаны с фармакологическим действием индапамида, например урежение дыхания и расширение периферических сосудов.

В исследованиях репродуктивной токсичности эмбриотоксичность и тератогенность не выявлена, фертильность не нарушалась.

Индапамид не проявлял мутагенных и канцерогенных свойств.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Ядро:

лактозы моногидрат

магния стеарат

мальтодекстрин

кремния диоксид коллоидный безводный

натрия крахмала гликолят (тип А)

Пленочная оболочка:

глицерол

гипромеллоза

макрогол 6000

магния стеарат

титана диоксид Е 171

6.2 Несовместимость.

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в плотно укупорежном контейнере при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают в полипропиленовый контейнер.

По 1 контейнеру вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особых требований нет.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Лаборатории Сервье

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex France (Франция)

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com



7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ТОО «Сервье Казахстан»

Республика Казахстан

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310 г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: (727) 386 76 67

kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№023381

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 16.11.2017 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.ndda.kz