

СВОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ аргинин

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 3,395 мг периндоприла, что соответствует 5 мг периндоприла аргинина и 1,25 мг индапамида.

Вспомогательное вещество с известным эффектом: 71,33 мг моногидрата лактозы
Полный список вспомогательных веществ приводится в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Белая таблетка удлинённой формы, покрытая пленочной оболочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Терапевтические показания

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ показан пациентам, у которых артериальное давление не достаточно контролируется с помощью только периндоприла.

4.2 Режим дозирования и способ приема

Режим дозирования

Обычная доза: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ аргинина в сутки, однократный прием, желательно утром перед едой.

По возможности, рекомендуется индивидуальная титрация дозы компонентов. НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин таблетки, покрытые пленочной оболочкой следует применять, когда кровяное давление адекватно не контролируется с помощью НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ аргинин, таблеток, покрытых пленочной оболочкой (если доступно). Если это возможно клинически, то делается прямой переход с монотерапии на НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин.

Особые группы пациентов

Пожилые (см. раздел 4.4)

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

Почечная недостаточность (см. раздел 4.4)

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

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

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

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

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

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность периндоприла аргинина/индапамида у детей и подростков пока не установлена. Нет имеющихся данных.

Детям и подросткам назначать НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ® аргинин не следует.

Способ приема

Пероральный прием.

4.3 Противопоказания

Связанные с периндоприлом:

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому ингибитору АПФ
- В анамнезе ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с лечением ингибитором АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- Второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Одновременное применение НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ аргинина с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60мл/мин/1,73м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременное применение с терапией сакубитрилом и валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения препаратом НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ® аргинин необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

Связанные с индапамидом:

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому сульфаниламидному препарату
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин)
- Печеночная энцефалопатия
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Гипокалиемия

Связанные с НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ аргинином:

- Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ перечисленных в разделе 6.1.

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

- У пациентов с необходимостью проведения диализа
- У пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

4.4 Особые указания и правила предосторожности при приеме

Особые указания

Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

Литий:

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

Связанные с периндоприлом:

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

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

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

Пациентам с диабетической нефропатией нельзя назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Калийсберегающие диуретики, калиевые соли:

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

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии нейтропении /агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других сопутствующих состояний нейтропения наблюдается редко. Периндоприл должен применяться с крайней осторожностью у пациентов с коллагенными заболеваниями сосудов, при лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом либо при сочетании указанных сопутствующих факторов, особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не реагировали на интенсивное лечение антибиотиками. В случае применения периндоприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать уровень лейкоцитов, а пациенты должны быть проинформированы о том, что они должны сообщать врачу о любых признаках развития инфекции (например, боль в горле, лихорадка) (см. разделы 4.5 и 4.8).

Реноваскулярная гипертензия:

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АПФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями сывороточной концентрации креатинина, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек:

Известны редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и /или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами ангиотензин-преобразующего фермента, в том числе периндоприлом (см. раздел 4.8). Указанное состояние может возникнуть в любой момент на протяжении лечения. В таких случаях следует быстро прекратить прием периндоприла и прежде чем выписывать пациента следует контролировать состояние пациента до полного исчезновения симптомов.

В тех случаях когда отек затрагивает только лицо и губы, его проявления обычно проходят без специального лечения, хотя для более быстрого исчезновения симптомов можно применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. Если наблюдается отек языка, голосовой щели или гортани, который может привести к обструкции дыхательных путей, то следует немедленно начать соответствующее лечение, включающее подкожную инъекцию адреналина в дозировке 1:1000 (от 0,3 до 0,5 мл) и (или) меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

Отмечается более частое возникновение ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, принимающие ингибиторы АПФ, по сравнению с пациентами других этнических групп.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, имеется повышенный риск развития ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

Известны редкие случаи ангионевротического отека кишечника у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. У таких пациентов отмечается боль в животе (которая может сопровождаться тошнотой или рвотой); в некоторых случаях в анамнезе отсутствует ангионевротический отек лица и нормальный уровень С-1- эстеразы. Диагноз ангионевротического отека ставился на основании КТ брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве, а симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. При проведении дифференциальной диагностики боли в брюшной полости у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует включать ангионевротический отек кишечника.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3). 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 должно пройти не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ 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 АПФ.

Анафилактические реакции при десенситизации:

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

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛППП:

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛППП) с декстрана сульфатом отмечались случаи развития угрожающих жизни анафилактических реакций. Профилактика возникновения таких реакций обеспечивалась путем временной отмены лечения ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Пациенты, проходящие гемодиализ:

У некоторых пациентов, проходящих гемодиализ с использованием высокопоточных мембран (например, AN 69®) и одновременно получающих ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития анафилактических реакций. Для таких пациентов целесообразно рассмотреть возможность использования диализных мембран другого типа либо антигипертензивного препарата другого класса.

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:

Во время беременности нельзя начинать прием ингибиторов АПФ. Если непрерывное лечение ингибиторами АПФ является необходимо, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на другие антигипертензивные препараты с доказанной безопасностью применения во время беременности. При установлении факта беременности следует немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ и, при необходимости, начать альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Связанные с индапамидом:

Печеночная энцефалопатия:

В случае нарушения функции печени прием тиазидных и тиазидо-подобных диуретиков может вызвать, особенно в случае дисбаланса электролитов, печеночную энцефалопатию, которая может, прогрессируя, перейти в печеночную кому. В этом случае прием диуретика следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность:

Отмечались случаи реакции фоточувствительности при использовании тиазидов и соответствующих тиазидных диуретиков (см. раздел 4.8). При возникновении во время лечения реакции фоточувствительности рекомендуется прекратить лечение. Если требуется повторное назначение диуретика, рекомендуется защищать открытые части тела от солнца либо от воздействия искусственного ультрафиолетового облучения.

Предосторожности при приеме

Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

Почечная недостаточность:

Лечение противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

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

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

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

Гипотензия, дефицит воды и электролитов в системах организма:

При пониженном содержании натрия, особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, существует риск внезапного падения артериального давления. Поэтому следует систематически проводить пробы на предмет обнаружения клинических признаков дефицита в организме воды и

электролитов, который может возникнуть на фоне приступов поноса или рвоты. У этих пациентов следует проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме.

В случае выраженной гипотензии может понадобиться внутривенное вливание изотонического раствора.

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

Уровень калия:

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

Вспомогательные вещества:

Не следует назначать НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин пациентам с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости галактозы, общей лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Уровень натрия

НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т. е. фактически не содержит.

Связанные с периндоприлом:

Кашель:

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

Дети и подростки

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

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

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

Следовательно, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при приеме ингибиторов АПФ может привести к внезапному снижению артериального давления и/или повышению содержания креатинина в плазме крови, что свидетельствует о функциональной недостаточности почек. Это наиболее вероятно при первом приеме препарата и в течение первых 2 недель лечения. В отдельных, хотя очень редких случаях, подобное расстройство развивается остро, и начало процесса трудно предугадать.

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

Пожилые пациенты:

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

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

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

Сердечная недостаточность/тяжелая сердечная недостаточность:

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV степени) лечение препаратом следует начинать с низких доз и проводить под постоянным контролем врача. Больные с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью не должны прекращать прием бета-блокаторов: ингибиторы АПФ следует применять вместе с бета-блокатором.

Больные диабетом:

У пациентов с инсулинозависимым диабетом (тенденция к спонтанному повышению содержания калия), лечение препаратом следует начинать с низких доз и проводить под постоянным контролем врача.

У больных диабетом, ранее принимавших пероральные противодиабетические препараты либо инсулин, следует тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. раздел 4.5).

Этнические различия:

Как и в случае использования других ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, периндоприл несомненно менее эффективен для снижения артериального давления у лиц негроидной расы, чем у других этнических групп. Такая ситуация возможно связана с большей распространенностью среди темнокожих пациентов с гипертензией лиц с низким уровнем ренина.

Хирургические операции/анестезия:

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

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

Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия:

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

Нарушение функции печени:

В редких случаях ингибиторы АПФ сопровождалась синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм этого синдрома пока неясен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Гиперкалиемия:

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно

незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, случайные явления, такие как обезвоживание организма, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз, 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 (например, гепарины, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, другие ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, ацетилсалициловая кислота \square 3 г/сут., ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, иммунодепрессивные вещества, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Прием калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушенной функцией печени, может привести к значимому росту уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезную, иногда фатальную, аритмию. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Если одновременное назначение вышеуказанных препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Связанные с индапамидом:

Водный и электролитный баланс:

Содержание натрия:

До начала лечения необходимо провести оценку содержания натрия, в дальнейшем такие исследования должны проводиться регулярно. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, именно поэтому необходимо проводить регулярный контроль. У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени контроль должен проводиться еще чаще (см. разделы 4.8. и 4.9). Все диуретики могут приводить к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия с гиповолемией могут привести к дегидратации и развитию ортостатической гипотензии. Сопутствующие потери ионов хлора могут вызвать вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота возникновения и степень этого эффекта незначительны.

Уровень калия:

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

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

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

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

В случае снижения уровня калия, необходимо провести коррекцию дозы. Гипокалиемия, выявленная в сочетании с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может не поддаваться лечению без коррекции уровня магния в сыворотке крови.

Уровень кальция:

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

Содержание магния в плазме

Было продемонстрировано, что тиазиды и родственные диуретики, включая индапамид, повышают выделение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии (см. раздел 4.5 и 4.8).

Содержание глюкозы в крови:

У больных с сахарным диабетом необходимо постоянно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в тех случаях, когда одновременно снижено содержание калия.

Мочевая кислота:

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

Почечная функция и диуретики:

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

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

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

где: возраст выражен в годах

масса тела - в килограммах

уровень креатинина в плазме - в микромолях на литр

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

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

Спортсмены:

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

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома:

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с выпадением поля зрения, преходящей миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах, что обычно наблюдается в течение нескольких часов до недель с момента начала приема препарата. Отсутствие лечения острой закрытоугольной глаукомы может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение заключается в срочном прекращении приема лекарственного средства. При неконтролируемом внутриглазном давлении может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергических реакций на сульфонамид или пенициллин.

4.5 Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Общие указания, связанные с периндоприлом и индапамидом:

Нерекомендуемые комбинации:

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

Комбинации, которые требуют особой осторожности:

- **Баклофен:** выраженный антигипертензивный эффект. Проводить мониторинг артериального давления, а также, при необходимости, адаптацию дозы этого гипотензивного препарата.
- **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (включая в том числе ацетилсалициловую кислоту $\geq 3\text{г/сут.}$):** когда ингибиторы АПФ назначаются в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (напр., с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозировках, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС), может наступить смягчение их гипотензивного эффекта. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и НПВС может повысить риск ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинированный прием этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Следует следить за адекватной гидратацией организма пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить мониторинг почечной функции.

Комбинации, которые требуют осторожности:

- **Имипрамино-подобные антидепрессанты (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 АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности) в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

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

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемию может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ аргинин. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата НОЛИПРЕЛ® ФОРТЕ аргинин с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Комбинированный прием противопоказан (см. раздел 4.3):

Алискирен:

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

Экстракорпоральная терапия:

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 анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Нерекомендуемые комбинации:

- **Алискирен:** У пациентов, кроме пациентов, страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.4).
- **Комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов:** В литературных данных указывается, что у пациентов с тяжелой атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органа-мишени комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов соотносится с более высокой частотностью развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельно взятыми случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления (см. раздел 4.4).
- **Эстрамустин:** Повышенный риск нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоотек).
- **Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид и т.д.), калий (соли):** Гиперкалиемию (потенциально с летальным исходом), особенно в сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Комбинированный прием периндоприла с этими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. Раздел 4.4). 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. Информация о применении

спиронолактона при сердечной недостаточности смотрите в разделе “Комбинации, которые требуют особой осторожности”.

Комбинации, которые требуют особой осторожности:

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

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

Калийнесберегающие диуретики: У пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с пониженным ОЦК и/или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления в начале терапии ингибитором АПФ. Вероятность гипотензивного эффекта может быть снижена прекращением приема диуретиков, повышением ОЦК или потреблением соли перед началом терапии периндоприлом в низкой дозе с ее последующим постепенным увеличением. При артериальной гипертензии, если предыдущее лечение диуретиками вызвало дефицит соли/понижение ОЦК, необходимо либо прекратить прием диуретика перед началом терапии ингибитором АПФ с последующим введением калийнесберегающего диуретика, либо прием ингибитора АПФ необходимо начинать с низкой дозы с ее последующим увеличением.

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

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

- **Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):** При приеме эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг/сутки до 50 мг/сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

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

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

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

Комбинации, которые требуют осторожности:

- **Гипотензивные и сосудорасширяющие препараты:** Комбинированный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Сопутствующий прием нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств, может привести к дальнейшему снижению артериального давления.
- **Аллопуринол, цитостатические или иммунодепрессивные вещества, системные кортикостероиды или прокаинамид:** при комбинированном приеме этих препаратов с ингибиторами АПФ увеличивается риск лейкопении (см. раздел 4.4).
- **Анестезирующие препараты:** ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих веществ (см. раздел 4.4).
- **Симпатомиметики:** Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.
- **Золото:** поступали редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, проходящих инъекционную терапию золотосодержащими препаратами (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Связанные с индапамидом:

Комбинации, которые требуют особой осторожности:

- Препараты, способные вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт»: из-за риска наступления гипокалиемии следует соблюдать осторожность при приеме индапамида в сочетании с препаратами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая, в числе прочих:
- антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол),
- некоторые антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, циамемазин, 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).

Предупреждение снижения уровня калия и коррекция в случае необходимости: мониторинг интервала QT.

- **Калийсберегающие препараты:** амфотерицин В (внутривенно), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системное введение), тетракозактид, стимулирующие слабительные: усиление риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Мониторинг содержания калия и, при необходимости, коррекция дозы; особая внимательность требуется при лечении наперстянкой. Следует применять нестимулирующие слабительные средства.
- **Препараты наперстянки:** Гипокалиемия и/или гипомagneмия предрасполагают к токсическим эффектам дигиталиса. Рекомендуется контроль уровней калия, магния в плазме и ЭКГ и при необходимости коррекция терапии
- **Аллопуринол:** Одновременное применение с индапамидом повышает частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Комбинации, которые требуют осторожности:

- **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** Несмотря, что рациональные комбинации полезны для некоторых пациентов, гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом) все еще могут проявляться. Необходимо проводить мониторинг уровня калия плазмы крови и ЭКГ, и при необходимости, нужно пересмотреть лечение.
- **Метформин:** молочнокислый ацидоз на фоне приема метформина связан, по-видимому, с функциональной почечной недостаточностью, которая обусловлена действием диуретиков, особенно, петлевых. Не применять метформин, если содержание креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
- **Йодосодержащие контрастные вещества:** при значительной дегидратации организма, вызванной приемом диуретических препаратов, увеличивается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодосодержащих контрастных веществ в высоких дозах. Перед применением йодосодержащих препаратов следует провести регидратацию.
- **Кальций (соли):** возможно увеличение содержания кальция в результате снижения его экскреции с мочой.
- **Циклоспорин, такролимус:** без изменений уровня циркулирующего циклоспорина повышается уровень креатинина в плазме, даже при нормальном содержании воды и электролитов.
 - Кортикостероиды, тетракозактид (системный путь введения): уменьшают гипотензивное действие (задержка соли и воды, вызванная действием кортикостероидов).

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Учитывая влияние отдельных компонентов данного комбинированного препарата на беременность и лактацию, не рекомендуется принимать НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин в первом триместре

беременности. Противопоказано принимать НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин во втором и третьем триместре беременности.

НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин не рекомендуется во время кормления грудью. Поэтому в зависимости от важности применения данной терапии для матери следует принять решение либо прекратить кормление грудью, либо прекратить прием НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ аргинина.

Беременность:

Связанные с периндоприлом:

Не рекомендуется принимать ингибиторы АПФ в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Противопоказано принимать ингибиторы АПФ во втором и третьем триместре беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно риска развития тератогенных пороков после приема ингибиторов АПФ в первом триместре беременности неубедительны; в то же время невозможно исключить некоторое возрастание степени риска. Если непрерывное лечение ингибиторами АПФ является необходимо, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на другие антигипертензивные препараты с доказанной безопасностью применения во время беременности. При установлении факта беременности следует немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Доказано, что лечение ингибиторами АПФ во втором и третьем триместрах у человека является фетотоксичным (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и оказывает токсическое воздействие на новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае приема ингибиторов АПФ, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется осуществлять ультразвуковой контроль функции почек и формирования черепа.

Дети, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться в отношении гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Связанные с индапамидом:

Данные по применению индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Длительный прием тиазидов в третьем триместре беременности может привести к уменьшению объема плазмы у матери, а также к снижению маточно-плацентарного кровотока, что в свою очередь может спровоцировать фето-плацентарную ишемию и задержку роста. Исследования на животных не выявили прямых или косвенных вредных эффектов в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

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

Кормление грудью:

НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин не рекомендуется во время кормления грудью.

Связанные с периндоприлом:

Поскольку данные о применении периндоприла во время кормления грудью отсутствуют, в этот период не рекомендуется применять периндоприл и предпочтительно использовать другие препараты с доказанной безопасностью применения во время кормления грудью, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Связанные с индапамидом:

Имеется недостаточно информации о проникновении индапамида и его метаболитов в женское молоко. Возможно возникновение повышенной чувствительности к производным сульфаниламидов и гипокалиемии. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Индапамид тесно взаимосвязан с тиазидными диуретиками, которые во время кормления грудью приводят к снижению или даже подавлению лактации.

Индапамид не рекомендуется применять во время кормления грудью.

Фертильность

Общее для периндоприла и индапамида

В исследованиях репродуктивной токсичности выявлено отсутствие влияния на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Не ожидается никакого влияния на фертильность у человека.

4.7 Влияние на способность вождения автотранспорта и управления механизмами

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

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

4.8 Нежелательные эффекты

а. Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются:

- связанные с периндоприлом: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, дисгевзия, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.

- связанные с индапамидом: гипокалиемия, 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 исследований и/или применения периндоприла после его выхода на рынок были выявлены указанные ниже нежелательные эффекты, расположенные в соответствии с такой частотой 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).

Системно-органный класс MedDRA	Нежелательные реакции	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редкие	-
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	Редко	-
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Эозинофилия	Нераспространенные*	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редкие	Очень редкие
	Апластическая анемия	-	Очень редкие
	Панцитопения	Очень редкие	-
	Лейкопения	Очень редкие	Очень редкие

	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редкие	-
	Гемолитическая анемия	Очень редкие	Очень редкие
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редкие	Очень редкие
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности (в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Частые
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нераспространенные*	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4)	Нераспространенные*	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нераспространенные*	Нечасто
	Гипохлоремия	-	Редко
	Гипомагниемия	-	Редко
	Гиперкальциемия	-	Очень редкие
	Гипокалиемией	-	Часто
Нарушения со стороны психики	Перепады настроения	Нераспространенные	-
	Депрессия	Нечасто*	-
	Нарушения сна	Нераспространенные	-
	Спутанность сознания	Очень редкие	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Распространенные	-
	Головная боль	Распространенные	Редкие
	Парестезия	Распространенные	Редкие
	Дисгевзия	Распространенные	-
	Сонливость	Нераспространенные*	-
	Обморок	Нераспространенные*	Частота неизвестна
	Инсульт, возможно вызванный очень большой гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редкие	-
Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4).	-	Частота неизвестна	
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Распространенные	Частота неизвестна
	Миопия (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна
	Нечеткость зрения	-	Частота неизвестна
	Острая закрытоугольная	-	Частота

	глаукома		неизвестна
	Хориоидальный выпот	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	Вертиго	Распространенные	Редкие
	Звон в ушах	Распространенные	-
Нарушения со стороны сердца	Учащенное сердцебиение	Нераспространенные*	-
	Тахикардия	Нераспространенные*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редкие	-
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)	Очень редкие	Очень редкие
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный очень большой гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редкие	-
	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможен летальный исход) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией) (см. раздел 4.4)	Распространенные	Очень редкие
	Васкулит	Нераспространенные*	-
	Приливы крови к лицу	Редко*	-
	Синдром Рейно	Неизвестно	-
Нарушения дыхательной системы, в области груди и медиастинальные	Кашель (см. раздел 4.4)	Распространенные	-
	Одышка	Распространенные	-
	Бронхоспазм	Нераспространенные	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редкие	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боли в животе	Распространенные	-
	Запор	Распространенные	Редкие
	Диарея	Распространенные	-
	Диспепсия	Распространенные	-
	Тошнота	Распространенные	Редкие
	Рвота	Распространенные	Нераспространенные
	Сухость во рту	Нераспространенные	Редкие
Нарушения со стороны печени и желчного пузыря	Панкреатит	Очень редкие	Очень редкие
	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редкие	Частота неизвестна
Реакции со стороны кожных покровов и подкожной ткани	Нарушение функции печени	-	Очень редкие
	Зуд	Распространенные	-
	Сыпь	Распространенные	-
	Макулопапулезная сыпь	-	Распространенные
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нераспространенные	Очень редкие
Ангioneвротический отек	Нераспространенные	Очень редкие	

	(см. раздел 4.4)		
	Пурпура	-	Нераспространенные
	Гипергидроз	Нераспространенные	-
	Реакции светочувствительности	Нераспространенные*	Частота неизвестна
	Пемфигоид	Нераспространенные*	-
	Ухудшение псориаза	Редкие *	-
	Эритема многоформная	Очень редкие	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редкие
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редкие
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей	Мышечные спазмы	Распространенные	Частота неизвестна
	Возможное ухудшение течения существующей острой диссеминированной красной волчанки	-	Частота неизвестна
	Артралгия	Нераспространенные*	-
	Миалгия	Нераспространенные*	Частота неизвестна
	Мышечная слабость	-	Частота неизвестна
	Рабдомиолиз	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нераспространенные	Очень редко
	Анурия/олигурия	Редко*	-
	Острая почечная недостаточность	Редко	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нераспространенные	Нечасто
Расстройства общего характера и в месте введения препарата	Астения	Распространенные	-
	Боль в груди	Нераспространенные*	-
	Недомогание	Нераспространенные*	-
	Периферический отек	Нераспространенные*	-
	Гипертермия	Нераспространенные*	-
	Усталость	-	Редкие
Лабораторные исследования	Повышенное содержание мочевины в крови	Нераспространенные*	-
	Повышенное содержание креатинина в крови	Нераспространенные*	-
	Повышенное содержание билирубина в крови	Редкие	-
	Повышение уровня ферментов печени	Редкие	Частота неизвестна
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редкие	-

	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Частота неизвестна
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Частота неизвестна
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота неизвестна
Травмы, отравления и осложнения	Падение	Нераспространенные*	-

* Для нежелательных явлений, выявленных из спонтанных сообщений, частота подсчитана по результатам клинических исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

На фазах II и III исследований по сравнению индапамида 1,5 мг и 2,5 анализ содержания калия в плазме крови продемонстрировал дозозависимый эффект индапамида:

- Индапамид 1,5 мг: Содержание калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л наблюдалось у 10% пациентов, и < 3,2 ммоль/л у 4% пациентов после 4-6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение содержания калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л.

- Индапамид 2,5 мг: Содержание калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л наблюдалось у 25% пациентов, и < 3,2 ммоль/л у 10% пациентов после 4-6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение содержания калия в плазме крови составило 0,41 ммоль/л.

Сообщение о подозрениях на нежелательные реакции

Важно сообщать о подозрениях на нежелательные реакции после регистрации лекарственного средства. Это позволяет постоянно отслеживать соотношение пользы и риска лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Неотложные мероприятия заключаются в быстром удалении препарата из организма с помощью промывания желудка и/или введения активированного угля, затем - восстановление водного и электролитного баланса в специализированном центре, до возвращения к норме.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: периндоприл и диуретики, код АТХ: С09ВА04

НОЛИПРЕЛ ФОРТЕ аргинин - это комбинация аргининовой соли периндоприла, ингибитора ангиотензин-преобразующего 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

Связанные с НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ аргинином:

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

Связанные с периндоприлом:

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

Это приводит к:

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

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

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

Периндоприл облегчает работу сердца:

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

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

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

Тесты с физической нагрузкой также показали улучшение результатов.

Связанные с индапамидом:

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

Фармакодинамические эффекты

Связанные с НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ аргинином:

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

В ходе PICHEL, многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования с активным контролем, с помощью эхокардиографии оценивали влияние комбинации

периндоприла/индапамида на гипертрофию левого желудочка в сравнении с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PICXEL пациенты с гипертензией и гипертрофией левого желудочка (с индексом массы левого желудочка (LVMI) > 120 г/м² у мужчин и > 100 г/м² у женщин) были рандомизированы в группу, получавшую 2 мг периндоприла терт-бутиламина (эквивалент 2,5 мг периндоприла аргинина)/ 0,625 мг индапамида, или в группу, получавшую 10 мг эналаприла, один раз в день на протяжении одного года лечения. Доза корректировалась в соответствии с данными контроля артериального давления до 8 мг периндоприла терт-бутиламина (эквивалент 10 мг периндоприла аргинина) и 2,5 индапамида или 40 мг эналаприла один раз в день. Только 34% участников исследования остались на исходной дозе 2 мг периндоприла терт-бутиламина (эквивалент 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 LVMI снизился значительно больше в группе периндоприла/индапамида (-10,1 г/м²), чем в группе эналаприла (-1,1 г/м²). Разница между группами по изменению LVMI составляла -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

Наибольшее влияние на LVMI оказали более высокие дозы периндоприла/индапамида, превышающие дозы, разрешенные для НОЛИПРЕЛА аргинина и НОЛИПРЕЛА ФОРТЕ аргинина.

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

Связанные с периндоприлом:

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

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

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

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

Прекращение лечения не приводит к восстановлению гипертензии.

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

При необходимости, добавление тиазидного диуретика приводит к аддитивному синергизму.

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

Связанные с индапамидом:

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

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

Индапамид способствует уменьшению гипертрофию левого желудочка.

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

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

- не влияет на метаболизм липидов: триглицериды, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП,
- не влияет на метаболизм углеводов, даже у диабетиков с гипертензией.

Данные клинических 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 при 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 АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

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

Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

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-го типа) было посвящено изучению пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием, или и тем, и другим. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть 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 дисфункция почек), также чаще были зарегистрированы в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Применение у детей:

Нет имеющихся данных применения Нолипрела Форте аргинина у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Связанные с НОЛИПРЕЛОМ ФОРТЕ аргинином:

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

Связанные с периндоприлом:

Абсорбция и биодоступность

При приеме внутрь периндоприл быстро абсорбируется, 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 периндоприл аргинин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Распределение

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

Биотрансформация

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

Выведение

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

Линейность / нелинейность

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

Особые категории пациентов

Пожилые пациенты:

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

Почечная недостаточность:

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

При диализе:

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

При циррозе:

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходного вещества замедляется вдвое. Однако, количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4).

Связанные с индапамидом:

Абсорбция

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Максимальная концентрация в плазме у человека достигается приблизительно через один час после перорального приема.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79%.

Биотрансформация и выведение

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

Особые категории пациентов

Почечная недостаточность:

Фармакокинетика не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

5.3 Доклинические данные безопасности

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

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

Доклинические исследования, проводившиеся отдельно с периндоприлом и индапамидом, не выявили генотоксического, тератогенного или канцерогенного потенциала. Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксического и тератогенного действия, и не наблюдалось нарушений фертильности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Центральная часть:

Моногидрат лактозы

Магния стеарат (E470B)

Мальтодекстрин

Диоксид кремния, коллоидный безводный (E551)

Натрия гликолят крахмал (тип А)

Пленочное покрытие:

Глицерин (E422)

Гипромеллоза (E464)

Макрогол 6000

Магния стеарат (E470B)

Титана диоксид (E171)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

36 месяцев.

6.4 Особые указания для хранения

Во избежание попадания влаги плотно закрывать контейнер.

Препарат должен храниться при температуре не выше 30°C.

6.5 Тип и объем упаковки

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

Не все расфасовки могут иметься в продаже.

6.6 Особые указания по утилизации

Особых условий не требуется.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО СВИДЕТЕЛЬСТВА

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Франция

8. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11.2022