

## **Состав**

*действующие вещества:* периндоприла аргинин, индапамид;

1 таблетка содержит 5 мг периндоприла аргинина, что соответствует 3,395 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, магния стеарат (E 470 B), мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный (E 551), натрия крахмала (тип А), макрогол 6000, глицерин (E 422), гипромеллоза (E 464), титана диоксид (E 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

производства «Лаборатории Сервье Индастри», Франция: белого цвета, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой;

производства «Сервье (Ирландия) Индастрис Лтд», Ирландия: белого цвета, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением "" с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Периндоприл и диуретики. Код АТХ С09В А04.

## **Фармакодинамика**

Нолипрел® аргинин форте - это комбинация ингибитора АПФ периндоприла аргинина и сульфонамидным диуретиком индапамидом. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их аддитивным синергизмом.

### Механизм действия

Нолипрел® аргинин форте имеет аддитивный синергический эффект двух антигипертензивных компонентов.

### Механизм действия периндоприла

Периндоприл - ингибитор АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (сосудосуживающую субстанцию), дополнительно стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и распад брадикинина (вазодилатирующей субстанции) до неактивных гептапептидов. Ингибирование АПФ приводит к: снижению секреции альдостерона; повышению активности ренина в плазме крови, тогда как альдостерон не оказывает негативного воздействия; уменьшение общего периферического сопротивления сосудов благодаря преобладающему влиянию на сосуды мышц и почек при этом не наблюдается задержки воды и солей или рефлекторной тахикардии, даже в случае длительного лечения. Кроме того, периндоприл снижает артериальное давление (АД) у пациентов с нормальным и низким уровнем ренина в плазме крови. Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлата. Другие метаболиты неактивны. Периндоприл уменьшает работу сердца через вазодилататорное воздействие на вены (возможно, из-за изменений в метаболизме простагландинов) - уменьшение преднагрузки - и из-за уменьшения общего сопротивления периферических сосудов - уменьшение постнагрузки на сердце. Исследования, проведенные с участием пациентов с сердечной недостаточностью, доказали, что применение периндоприла приводит к снижению давления наполнения левого и правого желудочков, снижению общего сопротивления периферических сосудов, увеличению сердечного выброса и улучшению сердечного индекса, увеличению регионального кровотока в мышцах. Улучшаются показатели тестов с физической нагрузкой.

#### *Механизм действия индапамида*

Индапамид - производная сульфонида с индоловым кольцом, фармакологически родственная тиазидным диуретиками. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почек. Это повышает выведение натрия и хлоридов и в меньшей степени - калия и магния с мочой, повышая таким образом мочеиспускания и обеспечивая гипотензивное действие.

#### Фармакодинамические эффекты

Нолипрел® аргинин форте оказывает дозозависимое гипотензивное действие на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление у пациентов любого возраста с артериальной гипертензией как в положении лежа, так и в положении стоя.

РISXEL - многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в ходе которого по результатам эхокардиографии оценивали влияние комбинации периндоприла и индапамида на гипертрофию левого

желудочка по сравнению с эналаприлом в монотерапии. В ходе исследования PISCHEL пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (с индексом массы левого желудочка  $> 120$  г / м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 100$  г / м<sup>2</sup> у женщин) были рандомизированы в две группы: одна группа пациентов принимала 2 мг периндоприла тертбутиламину (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) / 0,625 мг индапамида, другая - 10 мг эналаприла 1 раз в сутки в течение года. Дозы были адаптированы в соответствии с показателями АД: дозу периндоприла тертбутиламину увеличивали до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина), индапамида - до 2,5 мг эналаприла - до 40 мг 1 раз в сутки. Препараты в стартовой дозе продолжили принимать 34% пациентов в группе периндоприла / индапамида (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) и 20% в группе эналаприла (10 мг). Среди всех рандомизированных пациентов в конце лечения индекс массы левого желудочка уменьшился достоверно большей степени у пациентов, получавших периндоприл / индапамид ( $-10,1$  г / м<sup>2</sup>), чем в группе эналаприла ( $-1,1$  г / м<sup>2</sup>). Разница между двумя группами составляла  $-8,3$  (95% доверительный интервал [ДИ] от  $-11,5$  до  $-5,0$ ,  $p < 0,0001$ ). Лучшего эффекта по снижению индекса массы левого желудочка было достигнуто при приеме дозы 8 мг периндоприла (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) / 2,5 мг индапамида. Артериальное давление более эффективно уменьшилось в группе периндоприла / индапамида: разница среднего снижения АД между двумя группами пациентов составила  $-5,8$  мм рт. ст. (95% ДИ от  $-7,9$  до  $-3,7$ ,  $p < 0,0001$ ) для САД и  $-2,3$  мм рт. ст. (95% ДИ от  $-3,6$  до  $-0,9$ ,  $p = 0,0004$ ) для ГАО.

#### Фармакодинамические эффекты, связанные с периндоприлом

Периндоприл эффективно снижает АД при всех степенях артериальной гипертензии легкой, умеренной и тяжелой. Снижение САД и ДАД наблюдается в положении лежа, так и стоя. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 ч после приема однократной дозы и сохраняется более суток. Периндоприл имеет высокий уровень окончательного блокирования ингибитора АПФ (примерно 80%) через 24 часа после приема. У пациентов, ответивших на лечение, нормализация АД достигается через месяц и сохраняется без возникновения тахифилаксии. Прекращение терапии не сопровождается синдромом отмены. Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами, восстанавливает эластичность крупных артерий, корректирует гистоморфометрические изменения в резистентности артерий и уменьшает гипертрофию левого желудочка. Добавление в случае необходимости тиазидного диуретика приводит к дополнительному синергизму. Комбинированное применение ингибитора АПФ и тиазидного диуретика уменьшает риск гипокалиемии, которая может возникнуть при назначении диуретика в качестве монотерапии.

## Фармакодинамические эффекты, связанные с индапамидом

При применении в качестве монотерапии индапамид оказывает гипотензивное действие, длится 24 часа. Этот эффект проявляется в дозах, в которых диуретические свойства минимальны. Антигипертензивное действие индапамида пропорционально улучшению эластичности артерий и уменьшению резистентности артериол и общего периферического сопротивления сосудов. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка. При превышении дозы антигипертензивное действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков достигает уровня плато, тогда как количество побочных эффектов возрастает. Если лечение недостаточно эффективным, не следует увеличивать дозу препарата. Более того, как было показано в ходе исследований разной продолжительности (короткой, средней и длинной) с участием пациентов с артериальной гипертензией, индапамид не влияет на метаболизм липидов (триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности) и не влияет на метаболизм углеводов, даже у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства периндоприла и индапамида при применении в комбинации не отличаются от свойств этих компонентов при их отдельном применении.

### Фармакокинетические свойства периндоприла

*Всасывания и биодоступность.* После приема периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается через 1 час. Период полувыведения периндоприла из плазмы крови составляет 1 час. Поскольку прием пищи уменьшает преобразование периндоприла в периндоприлат, а следовательно, снижается и его биодоступность, периндоприл аргинин следует принимать перорально в однократной дозе утром перед едой.

*Распределение.* Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л / кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови составляет 20%, в основном с АПФ, и зависит от концентрации.

*Метаболизм.* Периндоприл является лекарственным средством. Так, 27% принятой дозы периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата, периндоприл образует еще 5 неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа.

*Вывод.* Периндоприлат выводится с мочой, период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Состояние равновесия достигается в течение 4 суток.

*Линейность / нелинейность.* Было продемонстрировано линейная связь между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

Особые категории пациентов

*Пациенты пожилого возраста.* Вывод периндоприлата снижается у пациентов пожилого возраста и у лиц с сердечной или почечной недостаточностью.

*Нарушение функции почек.* Для пациентов с почечной недостаточностью следует адаптировать дозу в зависимости от степени нарушения функции почек (КК).

*Необходимость диализа.* Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл / мин.

*Цирроз печени.* Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени печеночный клиренс основной молекулы снижается вдвое. Однако количество создаваемого периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, таким пациентам не нужно подбирать дозу (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Фармакокинетические свойства индапамида

*Всасывания.* Индапамид быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час после приема препарата.

*Распределение.* Связывание с белками плазмы крови составляет 79%.

*Метаболизм и выведение.* Период полувыведения составляет 14-24 часа (в среднем - 18 часов). Повторный прием не приводит к кумуляции. Вывод главным образом с мочой (70% дозы) и калом (22%) в форме неактивных метаболитов.

Особые категории пациентов

*Нарушение функции почек.* У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры не изменяются.

## **Показания**

- Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых пациентов.

- Нолипрел аргинин форте показан в случае необходимости дополнительного контроля артериального давления при применении периндоприла в качестве монотерапии.

## **Противопоказания**

Связанные с периндоприлом:

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому ингибитору АПФ;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ (см. раздел «Особенности применения»);
- врожденный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. раздел «Особенности применения»).

Связанные с индапамидом:

- гиперчувствительность к действующему веществу или любых других сульфаниламидам;
- нарушение функции почек тяжелой и средней степени (клиренс креатинина  $<60$  мл / мин);
- печеночная энцефалопатия;
- нарушение функции печени тяжелой степени;
- гипокалиемия;
- по общему правилу, данное лекарственное средство не следует назначать в комбинации с неантиаритмичными препаратами, которые могут вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт»;

- период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

*Связанные с препаратом Нолипрел Аргинин форте:*

- гиперчувствительность к любой вспомогательного вещества.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта *Нолипрел Аргинин форте* не следует применять:

- пациентам, находящимся на гемодиализе;
- пациентам с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Взаимодействия, общие для периндоприла и индапамида

*Одновременное применение не рекомендуется*

**Литий.** При одновременном применении лития и ингибиторов АПФ сообщалось о обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и повышение его токсичности. Одновременное применение периндоприла вместе с индапамидом и литием не рекомендуется, однако если это действительно необходимо, следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, что требует особого внимания

**Баклофен.** Увеличивается антигипертензивный эффект. Необходимо контролировать артериальное давление и в случае необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) (в том числе аспирин в дозе  $\geq 3$  г / сут). При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВП, например ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах, ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВС, возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек, в том числе к развитию острой почечной недостаточности, и повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у больных пожилого возраста. Пациентам необходимо восстановить водный баланс до начала лечения и контролировать функцию почек в начале и в течение комбинированной

терапии.

Одновременное применение, что требует внимания

*Имипраминоподобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептические средства.* Усиливают гипотензивное действие и повышают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Взаимодействия, связанные с периндоприлом

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с увеличением частоты возникновения побочных реакций, как гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию.* Некоторые препараты или терапевтические классы лекарственных средств, такие как алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессивные средства (такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм), могут вызвать гиперкалиемию. Комбинация этих лекарственных средств увеличивает риск возникновения гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»)

*Алискирен.* У пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек увеличивается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

*Экстракорпоральные методы лечения.* Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата, за повышенного риска развития анафилактикоидных реакций тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). В случае необходимости проведения такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных средств.

*Сакубитрил / валсартан.* Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизину и АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Одновременное применение не рекомендуется

*Алискирен.* Во всех остальных группах пациентов, как и у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек, увеличивается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности (см. Раздел «Особенности применения»).

*Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина.* В публикациях сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или у больных сахарным диабетом с поражением органов-мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина сопровождалась повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с применением одного лекарственного средства, влияет на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Применение двойной блокады (то есть комбинации ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II) возможно только в отдельных случаях при условии тщательного контроля функции почек, уровня калия в крови и артериального давления (см. Раздел «Особенности применения»).

*Эстрамустин.* Существует риск увеличения частоты возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

Калийсберегающие диуретики (например триамтерен, амилорид), калием (соли). Существует риск возникновения гиперкалиемии (потенциально летальной), особенно у пациентов с нарушением функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Комбинация периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными средствами не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»). В случае если одновременное применение этих препаратов все же показано, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови. Информацию о применении спиронолактона пациентам с сердечной недостаточностью приведены в пункте «Одновременное применение, что требует особого внимания».

*Бисептол (триметоприм / сульфаметоксазол).* У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол, возможно повышение риска развития гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, что требует особого внимания

*Противодиабетические средства (инсулин, гипогликемические средства для перорального применения).* Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулины, гипогликемические средства для перорального применения) может усилить гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Вероятнее, что этот феномен может возникать в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

*Диуретики.* У пациентов, принимающих диуретики, особенно при наличии дефицита воды и натрия, после начала терапии ингибитором АПФ может чрезмерно уменьшиться артериальное давление. Вероятность развития гипотензивных эффектов может быть снижена путем отмены приема диуретика, повышение объема циркулирующей крови или потребления соли до начала терапии периндоприлом, которую следует начинать с низкой дозы с постепенным ее повышением. Пациентам с артериальной гипертензией, когда предшествующая терапия диуретиками могла вызвать дефицит воды / натрия, следует отменить прием диуретика перед началом применения ингибитора АПФ (в таком случае прием диуретика со временем может быть восстановлен) или начать лечение ингибитором АПФ с низкой дозы с постепенным ее повышением. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью, применяют диуретик, лечение ингибитором АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно, после снижения дозы диуретика. Во всех случаях необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение нескольких первых недель терапии ингибитором АПФ.

*Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон).* При одновременном применении эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибиторов АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и фракцией выброса <40%, ранее принимавших ингибиторы АПФ и петлевые диуретики, существует риск возникновения гиперкалиемии, потенциально летальной, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению такой комбинации. Перед началом применения такой комбинации следует удостовериться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется проводить

тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно в течение первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

*Рацекадотрил.* Известно, что ингибиторы АПФ (например периндоприл) могут привести к развитию ангионевротического отека. Этот риск может возрасти при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое используется для лечения острой диареи).

*Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус).* У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, возможно повышение риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, что требует внимания

*Антигипертензивные средства и вазодилататоры.* Одновременное применение этих лекарственных средств может усилить гипотензивные эффекты периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может способствовать дополнительному снижению артериального давления.

*Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды или прокаинамид.* Одновременное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении (см. Раздел «Особенности применения»).

*Анестезирующие средства.* Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивное действие некоторых анестезирующих препаратов (см. Раздел «Особенности применения»).

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин).* При одновременном применении с ингибитором АПФ повышается риск возникновения ангионевротического отека вследствие угнетения активности дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) глиптином.

*Симпатомиметики.* Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

*Препараты золота.* При лечении пациентов инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и одновременном применении ингибитора АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях сообщалось о возникновении нитритоидных реакций (покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия).

Взаимодействия, связанные с индапамидом

*Одновременное применение, что требует особого внимания*

Препараты, которые могут вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Из-за риска возникновения гипокалиемии индапамид следует назначать с осторожностью в комбинации с препаратами, которые могут вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические лекарственные средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид) антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилида, ибутилид, бретилиум, соталол) некоторые нейролептики (хлорпромазин, циаемемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамида (амисульприд, сульпирид, сультопридом, тиаприд), бутирофенонов (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид), другие препараты, такие как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного применения, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин для внутривенного применения, метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать снижению уровня калия в плазме крови и при необходимости его корректировать, а также контролировать QT-интервал.

*Лекарственные средства, снижающие содержание калия в крови.*

Амфотерицин В для внутривенного применения, глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системного действия), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие перистальтику, повышают риск снижения уровня калия в сыворотке крови (аддитивный эффект). Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови и корректировать его в случае необходимости, в частности при одновременном лечении препаратами наперстянки. Следует применять слабительные средства, которые не стимулируют перистальтику.

*Препараты наперстянки.* Снижение уровня калия в крови способствует увеличению токсических эффектов препаратов наперстянки. Необходимо контролировать уровень калия в крови и ЭКГ, а также в случае необходимости пересмотреть терапию.

*Аллопуринол.* Одновременное применение с индапамидом может привести к повышению частоты возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Одновременное применение, что требует внимания*

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

Несмотря на рациональность назначения этой комбинации некоторым

пациентам, возможно возникновение гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Следует контролировать уровень калия в плазме крови, проводить ЭКГ-мониторинг и при необходимости пересмотреть терапию.

*Метформин.* Может привести к молочнокислого ацидоза вследствие развития функциональной почечной недостаточности, связанной с приемом диуретиков, особенно петлевых. Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг / л (135 мкмоль / л) у мужчин и 12 мг / л (110 мкмоль / л) у женщин.

*Йодоконтрастных средства.* В случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении больших доз йодоконтрастных средств. Перед применением йодоконтрастных препаратов необходимо восстановить водный баланс.

*Кальций (соли).* Существует риск увеличения содержания кальция в крови из-за уменьшения его выведения с мочой.

*Циклоспорин, такролимус.* Существует риск увеличения содержания креатинина в крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при отсутствии дефицита воды и натрия.

*Кортикостероиды, тетракозактид (системного действия).* Уменьшают антигипертензивный эффект (задержка воды и ионов натрия под влиянием кортикостероидов).

## **Особенности применения**

### Особые предостережения

*Особые предостережения, общие для периндоприла и индапамида*

*Литий.* Одновременное применение лития и комбинации периндоприла / индапамида обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Особые предостережения, связанные с периндоприлом

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).* Существуют данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому применение

двойной блокады РААС вследствие одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если же терапия двойной блокадой РААС считается абсолютно необходимым, то ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не следует применять одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

*Калийсберегающие средства, добавки или заменители соли, содержащие калий*. Комбинация периндоприла и калийсберегающих средств, добавок или заменителей соли, содержащих калий, обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия*. У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщалось о возникновении нейтропении / агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Периндоприл следует применять очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии нарушения функции почек. В некоторых таких пациентов отмечалось развитие серьезных инфекционных заболеваний, иногда - резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. При применении периндоприла таким больным рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Кроме того, пациентов следует проинформировать о необходимости сообщать врачу о любых проявлениях инфекционного заболевания (например боль в горле, повышение температуры тела) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

*Реноваскулярная гипертензия*. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ повышается риск возникновения артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. Раздел «Противопоказания»). Применение диуретиков может быть благоприятным фактором. Снижение функции почек может сопровождаться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

*Гиперчувствительность / ангионевротический отек (ангионевротический отек).* У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл, сообщалось о редких случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно прекратить прием препарата и установить медицинское наблюдение за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. Если отек распространялся только в зоне лица и губ, состояние пациента, как правило, улучшалось без лечения, хотя применение антигистаминных препаратов было полезным для уменьшения симптомов. Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. Если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань, что может привести к обструкции дыхательных путей, необходима срочная неотложная терапия, которая может включать подкожное введение раствора эпинефрина 1: 1000 (0,3-0,5 мл) и / или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей. О возникновении ангионевротического отека чаще сообщалось у пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, по сравнению с представителями других рас.

Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе, который не был связан с приемом ингибиторов АПФ, относятся к группе повышенного риска развития ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ. Сообщалось о редких случаях интестинальная ангионевротического отека у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ. У таких пациентов отмечался боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); иногда интестинальный ангионевротический отек не сопровождался проявлением предыдущего ангионевротического отека лица и уровень ингибитора С1-эстеразы был в норме. Диагноз ангионевротического отека было установлено с помощью таких процедур, как компьютерная томография абдоминальной области или ультразвуковое исследование, или во время хирургического вмешательства после отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. В случае возникновения абдоминальной боли у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует провести дифференциальную диагностику, для того чтобы исключить интестинальный ангионевротический отек.

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). Начинать применение сакубитрилу / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом / вальсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы

«Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например рацекадотрилу) и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП (например рацекадотрилом) для пациентов, принимающих периндоприл, следует провести тщательную оценку соотношения польза / риск.

Одновременное применение ингибиторов mTOR (например сиролимуса, эверолимуса, темсиролимусу). У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, возможно увеличение риска развития ангионевротического отека (в частности отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Анафилактикоидные реакции во время десенсибилизации.* Сообщалось о единичных случаях длительных анафилактикоидных реакций, угрожающих жизни, у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии препаратами, содержащими пчелиный яд. Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью пациентам с аллергией после проведения десенсибилизации и избегать их приема во время иммунотерапии препаратами, содержащими пчелиный яд. Однако у пациентов, требующих применения как ингибиторов АПФ, так и десенсибилизации, таких реакций можно избежать благодаря временному прекращению приема ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа перед началом десенсибилизирующей терапии.

*Анафилактикоидные реакции во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).* У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата, редко сообщалось о возникновении опасных для жизни анафилактических реакций. Этих реакций можно избежать, если временно воздержаться от терапии ингибитором АПФ перед проведением каждого афереза.

*Пациенты, находящиеся на гемодиализе.* Сообщалось о случаях возникновения анафилактикоидных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время пребывания на гемодиализе с использованием высокопроточных полиакриловых мембран (например AN 69®). Таким пациентам следует применять другой тип диализных мембран или назначать другой класс антигипертензивных средств.

*Первичный альдостеронизм.* Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на лечение антигипертензивными лекарственными средствами, которые действуют путем подавления ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому таким пациентам применять данный препарат не рекомендуется.

*Пациенты после трансплантации почки.* Опыт назначения периндоприла аргинина пациентам после недавно перенесенной операции по трансплантации почки отсутствует.

*Артериальная гипотензия.* Сообщалось о возникновении симптоматической артериальной гипотензии у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью и сопутствующей почечной недостаточностью или без нее. Возникновение симптоматической артериальной гипотензии является более вероятным у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, которые принимают петлевые диуретики в высоких дозах, имеют гипонатриемию или почечную недостаточность функционального характера. Для снижения риска симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии и на этапе подбора доз пациентам следует находиться под наблюдением врача. Такие же предостережения существуют для лиц с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульт.

*Ишемическая болезнь сердца.* Если в течение первого месяца лечения периндоприлом был эпизод нестабильной стенокардии (любой тяжести), необходимо тщательно взвесить соотношение польза / риск, прежде чем решать вопрос о продолжении терапии.

Особые предостережения, связанные с индапамидом

*Печеночная энцефалопатия.* У пациентов с нарушением функции печени применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать печеночную энцефалопатию. В таком случае применение диуретиков следует немедленно прекратить.

*Фотосенсибилизация.* При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о возникновении реакций фоточувствительности (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае появления фотосенсибилизация во время лечения прием препарата рекомендуется прекратить. Если же есть необходимость в восстановлении его применения, рекомендуется защитить уязвимые участки от солнца или источников искусственного ультрафиолета.

Меры предосторожности

## *Меры предосторожности, общие для периндоприла и индапамида*

*Нарушение функции почек.* При почечной недостаточности тяжелой и средней степени (клиренс креатинина  $<60$  мл / мин) лечение препаратом противопоказано. Если у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без видимых признаков нарушения функции почек результаты лабораторных исследований крови демонстрируют признаки функциональной почечной недостаточности, лечения необходимо прекратить с возможностью его восстановления в меньшей дозе или только одной из его составляющих. Таким пациентам необходимо проводить частый мониторинг уровня калия и креатинина в крови: через 2 недели от начала лечения и в дальнейшем каждые два месяца в период терапевтической стабилизации. Случаи возникновения почечной недостаточности наблюдались преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или нарушением функции почек, в том числе со стенозом почечной артерии. Этот препарат не следует применять пациентам со значительным двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

*Пациенты пожилого возраста.* Перед началом лечения следует проверить функцию почек и уровень калия в крови. Для снижения риска возникновения внезапной артериальной гипотензии, особенно при наличии дефицита воды или электролитов, начальную дозу препарата следует корректировать в зависимости от ответа артериального давления на лечение.

*Атеросклероз.* Риск возникновения артериальной гипотензии существует во всех группах пациентов, но пациентам с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения препарат следует применять с осторожностью, начиная лечение с низкой дозы.

*Реноваскулярная гипертензия.* Лечение реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Однако ингибиторы АПФ могут быть полезными для пациентов с реноваскулярной гипертензией, которые ждут операцию или если такая операция невозможна. Престариум Би-форте не следует назначать пациентам с имеющимся стенозом почечной артерии или с подозрением на него. В таком случае лечение необходимо начинать в условиях стационара с меньшей дозы, чем рекомендуемая доза.

*Сердечная недостаточность / сердечная недостаточность тяжелой степени.* Престариум Би-форте не следует назначать пациентам с сердечной недостаточностью тяжелой степени (IV класса), так как лечение необходимо начинать под контролем с уменьшенной начальной дозы. Лечение  $\beta$ -блокаторами пациентов с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью прекращать не нужно, необходимо добавить ингибитор АПФ к  $\beta$ -блокатору.

*Пациенты с сахарным диабетом.* Престариум Би-форте не следует назначать пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом (спонтанная тенденция к повышению уровня калия в крови), поскольку лечение необходимо начинать под контролем со сниженной начальной дозы. У пациентов с сахарным диабетом, ранее применяли пероральные сахароснижающие средства или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Расовые особенности.* Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у лиц других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в плазме крови таких больных.

*Хирургическое вмешательство / анестезия.* Ингибиторы АПФ могут вызвать артериальную гипотонию при проведении анестезии, особенно при применении анестетика с гипотензивным потенциалом. Поэтому лечение ингибитором АПФ длительного действия, таким как периндоприл, по возможности рекомендуется прекратить за 1 сутки до хирургического вмешательства.

*Стеноз аортального или митрального клапанов / гипертрофическая кардиомиопатия.* Пациентам с обструкцией выхода из левого желудочка следует с осторожностью применять ингибиторы АПФ.

*Печеночная недостаточность.* Редко применения ингибиторов АПФ ассоциировалось с возникновением синдрома, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует к быстрому некрозу печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неясен. Пациентам, у которых во время приема ингибиторов АПФ развилась желтуха с повышением уровня печеночных ферментов, следует прекратить применение ингибитора АПФ и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл, отмечалось увеличение уровня калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст более 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния, особенно дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (например спиронолактон, эплереноном, триамтерен, амилорид), добавками или заменителями соли, содержащими калий; или применения других препаратов, связанных с повышением уровня калия в сыворотке крови (например гепарина, ко-тримоксазола, также известного как

триметоприм / сульфаметоксазол, других ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловой кислоты в дозе  $\geq 3$  г / сут, ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВС, иммунодепрессивных средств, таких как циклоспорин или такролимус, триметоприм). Применение добавок или заменителей соли, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может причинить серьезный, иногда летальную аритмию. Если одновременное применение вышеупомянутых лекарственных средств считается уместным, их следует применять с осторожностью и частым контролем уровня калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Меры предосторожности, связанные с индапамидом

#### *Баланс воды и электролитов*

*Уровень натрия.* Перед началом лечения и в дальнейшем через регулярные промежутки времени следует определять уровень натрия в плазме крови. Снижение уровня натрия в крови вначале может быть бессимптомным, поэтому необходим регулярный мониторинг. Контроль следует проводить чаще у пациентов пожилого возраста и больных циррозом печени (см. Разделы «Побочные реакции» и «Передозировка»). Любое лечение диуретиками может привести к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия в сочетании с гиповолемией может привести к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря ионов хлора может привести к вторичному компенсаторного метаболического алкалоза: частота и выраженность этого эффекта незначительны.

*Уровень калия.* Снижение уровня калия в крови с возникновением гипокалиемии является основным фактором риска при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Следует избегать снижению уровня калия ( $<3,4$  ммоль / л) в определенных категорий пациентов высокого риска, таких как пациенты пожилого возраста и / или те, кто недостаточно питается, независимо от применения других лекарственных средств, пациенты с циррозом печени, сопровождающееся отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В таких случаях гипокалиемия повышает кардиотоксичность сердечных гликозидов и риск возникновения нарушений сердечного ритма. Пациенты, имеющие удлиненный QT-интервал врожденного или ятрогенного генеза, также относятся к группе риска. Гипокалиемия, как и брадикардия, является благоприятным фактором возникновения нарушений сердечного ритма тяжелой степени, особенно пароксизмальной желудочковой

тахикардии типа «пируэт», которая может быть летальной. Во всех случаях необходим более частый контроль уровня калия в крови. Первое определение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели лечения. При пониженном уровне калия в крови необходимо его откорректировать.

*Уровень кальция.* Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой и приводить к незначительному временному повышению уровня кальция в крови. Значительное повышение уровня кальция в крови может быть связано с диагностированным гиперпаратиреозом. В таких случаях лечение следует прекратить и провести мониторинг функции паращитовидных желез.

*Уровень глюкозы в крови.* Контроль уровня глюкозы в крови является очень важным для пациентов с сахарным диабетом, особенно при пониженном уровне калия.

*Мочевая кислота.* У пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови возможно увеличение количества приступов подагры.

*Функция почек и диуретики.* Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее эффективны, когда функция почек в норме или нарушения незначительны (уровень креатинина в крови <25 мг / л, то есть 220 мкмоль / л у взрослых). У пациентов пожилого возраста уровень креатинина плазмы крови следует определять по формуле Кокрофта с учетом возраста, массы тела и пола:  $КК (clcr) = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / 0,814 \times \text{уровень креатинина в плазме крови}$ , где возраст выраженный в годах, масса тела - в килограммах, уровень креатинина в плазме крови - в мкмоль / литр. Эта формула приемлема для определения уровня креатинина плазмы крови у мужчин пожилого возраста, но для женщин ее следует адаптировать путем умножения результата на 0,85. Гиповолемия, вызванная потерей воды и натрия вследствие приема диуретиков в начале лечения, снижает клубочковую фильтрацию, что может привести к повышению уровня мочевины и креатинина в крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет побочных последствий у пациентов с нормальной функцией почек, но может ухудшить имеющуюся почечную недостаточность.

*Спортсмены.* Спортсмены должны помнить, что этот препарат содержит действующее вещество, что может привести положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

*Хориоидальной выпот, острая миопия (близорукость) и вторичная глаукома.* Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут

вызвать идиосинкратический реакцию, вызывает хориоидальной выпот с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией, и острую закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и, как правило, возникают в течение нескольких часов или недель с начала применения препарата. Нелеченная острая глаукома может привести к постоянной потере зрения. Основное лечение - это скорее прекратить применение лекарственных средств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, возможно, необходимо применить оперативные медикаментозные или хирургические методы лечения. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Два действующих вещества при применении отдельно или в комбинации в виде препарата Нолипрел Аргинин форте не влияют на способность управлять автотранспортом или другими механизмами, но у некоторых пациентов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами. Как следствие, способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами может ухудшиться.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность.

#### *Предостережения, связанные с периндоприлом*

Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности нет; однако нельзя исключать небольшое повышение этого риска. Если продолжение лечения ингибиторами АПФ считается обязательным, пациенток, которые планируют беременность, необходимо перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, имеющие подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другим лекарственным средством,

разрешенным для применения беременным. Известно, что прием ингибиторов АПФ в течение II и III триместров беременности оказывает токсическое влияние на плод (снижение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и на организм новорожденного ребенка (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если же ингибиторы АПФ применяли во II и III триместрах беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и строения черепа новорожденного. За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

#### *Предостережения, связанные с индапамидом*

Данные по применению индапамида беременным женщинам отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Следствием длительного применения тиазидных диуретиков на III триместра беременности может быть снижение объема циркулирующей крови беременной женщины и маточно-плацентарного кровенаполнения, что может привести к фетоплацентарной ишемии и задержку развития плода. Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного токсического воздействия на репродуктивность. В качестве меры пресечения желательно избегать применения индапамида в период беременности.

#### Кормление грудью

Престариум Би-форте противопоказан в период кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью на время лечения или отмены препарата в период кормления грудью, учитывая важность терапии для матери.

#### *Предостережения, связанные с периндоприлом*

Применение периндоприла в период кормления грудью не рекомендуется в связи с отсутствием данных. Следует отдать предпочтение альтернативному лечению с доказанным профилем безопасности, особенно в период кормления грудью новорожденного или недоношенного младенца.

#### *Предостережения, связанные с индапамидом*

Данные о проникновении индапамида / метаболитов в грудное молоко недостаточны. Могут развиваться гиперчувствительность к производным сульфонамидов и гипокалиемия. Риск для новорожденных / младенцев исключать нельзя. Индапамид относится к тиазидоподобных диуретиков, применение которых во время кормления грудью связывают с уменьшением или

даже подавлением лактации. Индапамид противопоказан в период кормления грудью.

## Фертильность

### *Предостережение, общие для периндоприла и индапамида*

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность самцов и самок животных. Влияния на фертильность человека не ожидается.

## **Способ применения и дозы**

### *Для перорального применения.*

Рекомендуемая доза лекарственного средства Нолипрел аргинин форте составляет 1 таблетку в сутки, желательно утром перед едой. Может быть рекомендован индивидуальный подбор дозы отдельных компонентов препарата. В случае клинической целесообразности возможен переход от монотерапии сразу к лечению препаратом Нолипрел аргинин форте.

### Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. Раздел «Особенности применения»). Лечение необходимо начинать, учитывая показатели артериального давления и функцию почек.

Нарушение функции почек (см. Раздел «Особенности применения»). При наличии нарушений функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл / мин) лечение препаратом противопоказано. Для пациентов с нарушениями функции почек средней степени (клиренс креатинина 30-60 мл / мин) рекомендуется начинать лечение с применением адекватных доз отдельных компонентов препарата. Пациенты с клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл / мин не требуются коррекции дозы. Обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия в плазме крови.

Нарушение функции печени (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). При наличии нарушений функции печени тяжелой степени лечения противопоказано. Пациенты с нарушениями функции печени умеренной степени не требуются коррекции дозы.

## **Дети**

Нолипрел аргинин форте не следует применять для лечения детей и подростков. Безопасность и эффективность применения периндоприла аргинина / индапамида педиатрическим пациентам не установлены. Данные отсутствуют.

## **Передозировка**

*Симптомы.* В случае передозировки частой побочной реакцией является артериальная гипотензия, которая иногда может сопровождаться тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может прогрессировать до анурии (вследствие гиповолемии), а также Циркуляторная шок. Могут возникнуть нарушения водно-электролитного баланса (снижение уровня калия и натрия в плазме крови), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение (пальпитация), брадикардия, тревожность, кашель.

*Лечение.* Меры первой помощи включают быстрое выведение препарата из организма - промывание желудка и / или прием активированного угля, после этого следует нормализовать водно-электролитный баланс в условиях стационара. В случае возникновения значительной артериальной гипотензии пациенту нужно принять горизонтальное положение с низким изголовьем. В случае необходимости следует провести внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида или применить любой другой способ восстановления объема крови. Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть удален из организма с помощью гемодиализа (см. Раздел «Фармакокинетика»).

## **Побочные реакции**

Применение периндоприла ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует уменьшению потери калия в плазме крови, обусловленной индапамидом. У 6% пациентов, которые лечатся препаратом Престариум Би-форте, возникает гипокалиемия (уровень калия  $<3,4$  ммоль / л). Чаще всего сообщалось о возникновении таких побочных реакций: при применении периндоприла - головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в абдоминальной области, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, судороги мышц и астения при применении индапамида - реакции гиперчувствительности, главным образом дерматологические, у пациентов, склонных к развитию аллергических и астматических реакций, и макулопапулезные высыпания.

При проведении клинических исследований и / или послерегистрационного применения препарата наблюдались следующие побочные реакции, которые по

частоте распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

*Инфекции и инвазии:* ринит (очень редко - периндоприл).

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* эозинофилия (редко \* - периндоприл) агранулоцитоз (см. раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл и индапамид) апластическая анемия (очень редко - индапамид) панцитопения (очень редко - периндоприл) лейкопения (очень редко - периндоприл и индапамид) нейтропения (см. раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл) гемолитическая анемия (очень редко - периндоприл и индапамид) тромбоцитопения (см. раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл и индапамид).

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность (главным образом дерматологические реакции у пациентов, склонных к развитию аллергических и астматических реакций) (часто - индапамид).

*Со стороны обмена веществ и метаболизма:* гипогликемия (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») (нечасто \* - периндоприл) гиперкалиемия, обратная при отмене препарата (см. раздел «Особенности применения») (нечасто \* - периндоприл) гипонатриемия (см. раздел «Особенности применения») (нечасто \* - периндоприл, частота неизвестна - индапамид) гиперкальциемия (очень редко - индапамид) снижение уровня калия в крови до состояния гипокалиемии, в т.ч. серьезной у некоторых пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения») (частота неизвестна - индапамид).

*Со стороны психики:* изменения настроения (часто - периндоприл) нарушения сна (часто - периндоприл) спутанность сознания (очень редко - периндоприл).

*Со стороны нервной системы:* головокружение (часто - периндоприл) головная боль (часто - периндоприл, редко - индапамид) парестезии (часто - периндоприл, редко - индапамид) дисгевзия (часто - периндоприл) сонливость (редко \* - периндоприл) обморок (редко \* - периндоприл, частота неизвестна - индапамид) вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска возможно возникновение инсульта (см. раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл) в случае печеночной недостаточности возможно возникновение печеночной энцефалопатии (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения») (частота неизвестна).

- индапамид).

*Со стороны органа зрения:* нарушение зрения (часто - периндоприл, частота неизвестна - индапамид) миопия (см. раздел «Особенности применения») (частота неизвестна - индапамид) нечеткость зрения (частота неизвестна - индапамид) хориоидальной выпот (частота неизвестна - индапамид).

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* вертиго (часто - периндоприл, редко - индапамид) звон в ушах (часто - периндоприл).

*Со стороны сердца:* palpitations (нечасто \* - периндоприл) тахикардия (редко \* - периндоприл) стенокардия (см. раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл) аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) (очень редко - периндоприл и индапамид) вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска возможно возникновение инфаркта миокарда (см. раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл) пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально летальная) (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») (частота неизвестна - индапамид).

*Со стороны сосудов:* артериальная гипотензия (и проявления, связанные с гипотонией) (см. Раздел «Особенности применения») (часто - периндоприл, очень редко - индапамид) васкулит (нечасто \* - периндоприл) феномен Рейно (частота неизвестна - периндоприл).

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель (см. Раздел «Особенности применения») (часто - периндоприл) одышка (часто - периндоприл) бронхоспазм (редко - периндоприл) эозинофильная пневмония (очень редко - периндоприл).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* боль в абдоминальной области (часто - периндоприл) запор (часто - периндоприл, редко - индапамид) диарея (часто - периндоприл) диспепсия (часто - периндоприл) тошнота (часто - периндоприл, редко - индапамид) рвота (часто - периндоприл, нечасто - индапамид) сухость во рту (редко - периндоприл, редко - индапамид) панкреатит (очень редко - периндоприл и индапамид).

*Со стороны пищеварительной системы:* гепатит (см. Раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл, частота неизвестна - индапамид) нарушение функции печени (очень редко - индапамид).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* зуд (часто - периндоприл) высыпания (часто - периндоприл) макулопапулезные высыпания (часто -

индапамид) крапивница (см. раздел «Особенности применения») (часто - периндоприл, очень редко - индапамид) ангионевротический отек (см. раздел «Особенности применения») (часто - периндоприл, очень редко - индапамид) пурпура (часто - индапамид) гипергидроз (часто - периндоприл) фотосенсибилизация (нечасто \* - периндоприл, частота неизвестна - индапамид) пемфигоид (нечасто \* - периндоприл) усиление симптомов псориаза (редко \* - периндоприл) мультиформная эритема (очень редко - периндоприл) токсический эпидермальный некролиз (очень редко - индапамид) синдром Стивенса-Джонсона (очень редко - индапамид).

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* судороги мышц (часто - периндоприл) возможно ухудшение существующего острого системной красной волчанки (частота неизвестна - индапамид) артралгия (нечасто \* - периндоприл) миалгия (редко \* - периндоприл).

*Со стороны мочевыделительной системы:* почечная недостаточность (часто - периндоприл) острая почечная недостаточность (очень редко - периндоприл и индапамид).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* эректильная дисфункция (редко - периндоприл).

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* астения (часто - периндоприл) боль в груди (нечасто \* - периндоприл) недомогание (редко \* - периндоприл) периферический отек (редко \* - периндоприл) пирексия (нечасто \* - периндоприл) усталость (редко - индапамид).

*Результаты лабораторных исследований:* повышение уровня мочевины в крови (редко \* - периндоприл) повышение уровня креатинина в крови (редко \* - периндоприл) повышение уровня билирубина в крови (редко - периндоприл) повышение уровня печеночных ферментов (редко - периндоприл, частота неизвестна - индапамид) снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особенности применения») (очень редко - периндоприл) повышение уровня глюкозы в крови (частота неизвестна - индапамид) повышение уровня мочевой кислоты в крови (частота неизвестна - индапамид) удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») (частота неизвестна - индапамид).

*Повреждения, отравления и осложнения при проведении процедур:* падение (нечасто \* - периндоприл).

Частота проявлений побочных реакций, выявленных с помощью спонтанных сообщений, рассчитанная по данным клинических исследований.

При применении других ингибиторов АПФ сообщалось о случаях возникновения синдрома нарушения секреции АДГ (СПАДГ). Поэтому можно расценивать СПАДГ как вероятное осложнение, связанное с применением ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, с частотой возникновения очень редко.

#### Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Отчет о подозреваемых побочных реакциях в послерегистрационный период применения лекарственного средства является важным. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза / риск применения препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать через национальную систему отчетности о любых случаях подозреваемых побочных реакций.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить таблетки в плотно закрытом контейнере. Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 30 таблеток в контейнере; по 1 контейнеру в коробке из картона.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Лаборатории Сервье Индастри / Les Laboratoires Servier Industrie.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

905 рут де Саран, 45520 Жиди, Франция / 905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

#### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).