

НД РБ

6910 - 2018

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
от « 14 -06- 2021 » № 406

**ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ**

Листок-вкладыш: информация для пациента

**Нолипрел® А форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой**  
периндоприла аргинин / индапамид

**Внимательно ознакомьтесь с содержанием этого вкладыша до начала приема лекарственного средства, так как в нем представлена важная для вас информация.**

- Сохраните этот листок-вкладыш. Он может вам еще понадобиться.
- Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к врачу или фармацевту.
- Это лекарственное средство назначено лично вам. Не следует передавать его другим лицам. Он может нанести им вред, даже если у них те же признаки заболевания.

При появлении любых побочных эффектов обратитесь к врачу или фармацевту. Это касается и побочных эффектов, не указанных в данном вкладыше. См. раздел 4.

**Содержание листка-вкладыша:**

1. Что представляет собой Нолипрел® А форте и для чего он применяется
2. Что необходимо знать перед приемом лекарственного средства Нолипрел® А форте
3. Как принимать Нолипрел® А форте
4. Возможные побочные эффекты
5. Как хранить Нолипрел® А форте
6. Содержимое упаковки и другая информация

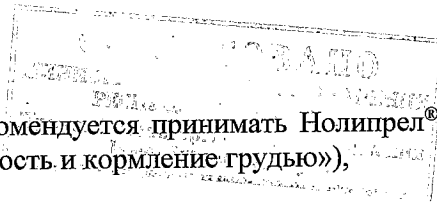
**1. Что представляет собой Нолипрел® А форте и для чего он применяется**

Нолипрел® А форте – это комбинация двух активных компонентов: периндоприла и индапамида. Это гипотензивное лекарственное средство, он применяется для лечения повышенного артериального давления (гипертензии) у взрослых.

Периндоприл принадлежит к классу лекарственных средств под названием ингибиторы АПФ. Он расширяет кровеносные сосуды, чем облегчает сердцу проталкивание крови через них. Индапамид – это диуретик. Диуретики увеличивают количество мочи, вырабатываемой почками. Однако индапамид отличается от других диуретиков тем, что вызывает лишь небольшое увеличение количества мочи. Каждый из активных компонентов снижает артериальное давление, и вместе они контролируют артериальное давление.

**2. Что необходимо знать перед приемом лекарственного средства Нолипрел® А форте**  
**Не принимайте Нолипрел® А форте**

- если у вас аллергия на периндоприл или другие ингибиторы АПФ, индапамид или другие сульфонамиды или другие ингредиенты этого лекарственного средства (перечисленные в разделе 6),
- если раньше при приеме ингибиторов АПФ или при других обстоятельствах у вас или у ваших родственников проявлялись такие симптомы, как свистящее дыхание, отек лица или языка, сильный зуд или обильная кожная сыпь (состояние, которое называется отек Квинке),
- если у вас диабет или нарушена функция почек и вы принимаете лекарственные средства для снижения артериального давления, содержащие алискирен,
- если у вас имеется тяжелая болезнь печени или вы страдаете печеночной энцефалопатией (дегенеративное заболевание мозга),
- если у вас тяжелое заболевание почек, снижающее приток крови к почкам (стеноз почечной артерии),
- если вы проходите диализ или другие процедуры гемодиализа. В зависимости от применяемого аппарата Нолипрел® А форте может вам не подойти.
- если у вас низкий уровень калия в крови,
- если имеется подозрение на наличие нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточности (сильная задержка воды, затрудненное дыхание),



- если вы беременны со сроком более 3 месяцев (также не рекомендуется принимать Нолипрел® форте А на ранних сроках беременности – см. раздел «Беременность и кормление грудью»),
- если вы кормите грудью,
- если вы принимаете сакубитрил и валсартан – лекарство против сердечной недостаточности (см. разделы «Предупреждения и меры предосторожности» и «Другие лекарственные средства и Нолипрел® А форте»).

### Предупреждения и меры предосторожности

Посоветуйтесь с врачом или фармацевтом, прежде чем принимать Нолипрел® А форте:

- если у вас имеется стеноз аорты (сужение главного кровеносного сосуда, идущего от сердца) или гипертрофическая кардиомиопатия (заболевание сердечной мышцы) или стеноз почечной артерии (сужение артерии, снабжающей почку кровью),
- если у вас имеется сердечная недостаточность или другое заболевание сердца,
- если вы страдаете болезнями почек или находитесь на диализе,
- если у вас в крови аномально повышен уровень гормона альдостерона (первичный гиперальдостеронизм),
- если вы страдаете болезнями печени,
- если у вас имеется коллагеноз (кожное заболевание): системная красная волчанка или склеродермия,
- если у вас атеросклероз (затвердение артерий),
- если вы страдаете гиперпаратиреозом (избыточная активность паращитовидной железы),
- если у вас подагра,
- если вы страдаете диабетом,
- если вы соблюдаете диету с пониженным содержанием соли или принимаете заменители соли, содержащие калий,
- если вы принимаете литий или калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен), так как следует избегать их одновременного приема вместе с лекарственным средством Нолипрел® А форте (см. «Прием других лекарственных средств»),
- если вы в пожилом возрасте,
- если у вас бывали реакции светочувствительности,
- если у вас развилась тяжелая аллергическая реакция с отеком лица, губ, рта, языка или горла, что может привести к затрудненному глотанию или дыханию (отек Квинке). Это может произойти в любое время во время лечения. Если у вас возникли такие симптомы, сразу же прекратите принимать лекарственное средство и обратитесь к врачу.
- если вы принимаете какой-либо из следующих лекарственных средств против повышенного артериального давления:
  - блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (известные также как сартаны, например валсартан, телмисартан, ирбесартан), особенно если вы страдаете нарушением функции почек, вызванным диабетом,
  - алискирен.

Врач может проводить регулярный мониторинг функции почек, артериального давления и содержания электролитов (например, калия) в крови.

См. также информацию под заголовком «Не принимайте Нолипрел® А форте»,

- если вы принадлежите к негроидной расе, так как у вас повышен риск отека Квинке и лекарственное средство может оказаться менее эффективным для снижения артериального давления, чем у представителей других рас,
- если вы проходите процедуры диализа с мембранами с высокой гидравлической проницаемостью,
- если вы принимаете следующие лекарственные средства, возрастает риск отека Квинке:
  - рацекадотрил (применяется для лечения диареи),
  - сиролimus, эверолимус, темсиролimus и другие лекарственные средства, принадлежащие к классу так называемых ингибиторов mTog (применяются для предотвращения отторжения пересаженных органов),
  - сакубитрил (выпускается в фиксированной комбинации с валсартаном), применяющийся для лечения хронической сердечной недостаточности,
  - если вы испытываете снижение зрения или боль в глазах. Это могут быть симптомы скопления жидкости в сосудистой оболочке глаза (хориоидальный выпот) или

повышения глазного давления, которые могут наблюдаться в течение нескольких часов до недели с момента начала приема Нолипрел® А форте. При отсутствии лечения возможна необратимая потеря зрения. Если у вас раньше была аллергическая реакция на пенициллин или сульфонамид, вы можете быть подвержены более высокому риску развития хориоидального выпота.

#### Отек Квинке

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в том числе Нолипрел® А форте, отмечались случаи отека Квинке (тяжелая аллергическая реакция с отеком лица, губ, языка или горла, что может привести к затрудненному глотанию или дыханию). Это может произойти в любое время во время лечения. Если у вас возникли такие симптомы, сразу же прекратите принимать Нолипрел® А форте и обратитесь к врачу. См. также раздел 4.

Вы должны сообщить врачу, если думаете, что беременны (или можете забеременеть). Не рекомендуется принимать Нолипрел® А форте на ранних сроках беременности. Не следует принимать лекарственное средство на сроках более 3 месяцев, так как это может нанести серьезный вред ребенку (см. раздел «Беременность и кормление грудью»).

Во время приема лекарственного средства Нолипрел® А форте вы также должны сообщить врачу или медицинскому персоналу:

- если вам предстоит анестезия и/или хирургическая операция,
- у вас недавно была диарея или рвота или вы обезвожены,
- если вам предстоит диализ или аферез ЛПНП (аппаратное выведение холестерина из крови),
- если вам должны провести десенсибилизацию для снижения аллергических реакций на укусы пчел или ос,
- если вам предстоит пройти обследование с введением йодсодержащего контрастного вещества (вещество, благодаря которому органы, например почки или желудок, можно увидеть на рентгене),
- если у вас изменилось зрение или появились боли в одном или обоих глазах во время приема лекарственного средства Нолипрел® А форте. Это может быть признаком развивающейся глаукомы, повышенного давления в глазу (-ах). Следует прекратить принимать Нолипрел® А форте и обратиться за медицинской помощью.

Спортсмены должны знать, что Нолипрел® А форте содержит активное вещество (индапамид), которое может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

#### **Дети и подростки**

Нолипрел® А форте нельзя давать детям и подросткам.

#### **Другие лекарственные средства и Нолипрел® А форте**

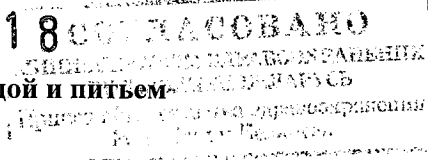
Если вы принимаете, недавно принимали или можете принимать другие лекарства, сообщите об этом врачу или фармацевту.

Не следует принимать Нолипрел® А форте одновременно со следующими лекарственными средствами:

- литий (используется для лечения мании и депрессии),
- алискирен (используется для лечения высокого артериального давления), если у вас диабет или заболевание почек,
- калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия или другие лекарственные средства, повышающие содержание калия в организме (например, гепарин и ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол),
- эстрамустин (используется для лечения рака),
- другие лекарственные средства, которые используются для лечения высокого артериального давления: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина.

Прием других лекарственных средств может повлиять на лечение лекарственным средством Нолипрел® А форте. Врач может изменить дозу и/или предпринять другие меры предосторожности. Обязательно сообщите врачу, если вы принимаете следующие лекарства, так как их прием требует особого внимания:

- другие лекарственные средства для лечения высокого артериального давления, в том числе блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), алискирен (см. также информацию, приведенную в разделе «Не принимайте Нолипрел® А форте» и «Предупреждения и меры предосторожности») и диуретики (лекарственные средства, которые увеличивают количество мочи, вырабатываемой почками),
- калийсберегающие диуретики, применяемые для лечения сердечной недостаточности: эплеренон и спиронолактон в дозах 12,5 – 50 мг/сут,
- лекарственные средства, которые чаще всего используются для лечения диареи (рацекадотрил) или для профилактики отторжения пересаженных органов (сиролимус, эверолимус, темсиролимус и другие лекарственные средства, принадлежащие к классу так называемых ингибиторов mTor). См. раздел «Предупреждения и меры предосторожности»,
- сакубитрил и валсартан (применяются для лечения хронической сердечной недостаточности). См. разделы «Не принимайте Нолипрел® А форте» и «Предупреждения и меры предосторожности».
- средства для общего наркоза,
- йодсодержащие контрастные вещества,
- моксифлоксацин, спарфлоксацин (антибиотики – лекарственные средства для лечения инфекций),
- метадон (используется для лечения наркотической зависимости),
- прокаинамид (для лечения нарушений сердечного ритма),
- аллопуринол (для лечения подагры),
- мизоластин, терфенадин и астемизол (антигистаминные средства для лечения сенной лихорадки или аллергии),
- кортикостероиды для лечения различных заболеваний, в том числе тяжелой астмы и ревматоидного артрита,
- иммунодепрессанты, которые используются для лечения аутоиммунных заболеваний и после трансплантации для профилактики отторжения (циклоsporин, такролимус),
- эритромицин для инъекций (антибиотик),
- галофантрин (используется для лечения некоторых видов малярии),
- пентамидин (для лечения пневмонии),
- лекарственные средства золота для инъекций (для лечения ревматоидного полиартрита),
- винкамин (используется для лечения клинически выраженных когнитивных нарушений у пожилых людей, в том числе при потере памяти),
- бепридил (используется для лечения стенокардии),
- лекарственные средства для лечения нарушений сердечного ритма (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол),
- цизаприд, дифемамил (для лечения желудочных заболеваний и пищеварительных расстройств),
- дигоксин или другие сердечные гликозиды (для лечения заболеваний сердца),
- баклофен (для лечения мышечной ригидности при таких болезнях, как рассеянный склероз),
- лекарственные средства для лечения диабета: инсулин, метформин, глиптины,
- кальций, в том числе добавки кальция,
- стимулирующие слабительные (сенна),
- нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (ибупрофен) и салицилаты в высоких дозах (ацетилсалициловая кислота),
- амфотерицин В для инъекций (для лечения тяжелых грибковых заболеваний),
- лекарственные средства для лечения психических заболеваний: депрессии, тревоги, шизофрении (трициклические антидепрессанты, нейролептики (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд, галоперидол, дроперидол)),
- тетракозактид (для лечения болезни Крона),
- триметоприм (для лечения инфекций),
- сосудорасширяющие лекарственные средства, в том числе нитраты (лекарственные средства, которые расширяют кровеносные сосуды),
- лекарственные средства, которые используются для лечения пониженного артериального давления, шока и астмы (эфедрин, норадrenalин или адреналин).



**Прием лекарственного средства Нолипрел® А форте с едой и питьем**  
 Желательно принимать Нолипрел® А форте перед едой.

### **Беременность и кормление грудью**

Если вы беременны или кормите грудью, предполагаете или планируете беременность, проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом до начала приема этого лекарственного средства.

#### **Беременность**

Вы должны сообщить врачу, если думаете, что беременны (или можете забеременеть).

Как правило, врач предложит прекратить прием лекарственного средства Нолипрел® А форте перед наступлением беременности или как только вам станет известно о беременности, и посоветует другое лекарственное средство взамен лекарственного средства Нолипрел® А форте. Не рекомендуется принимать Нолипрел® А форте на ранних сроках беременности. Запрещается принимать лекарственное средство на сроках беременности более 3 месяцев, так как это может нанести серьезный вред ребенку.

#### **Кормление грудью**

Запрещается принимать Нолипрел® А форте во время кормления грудью.

Сообщите врачу, если вы кормите грудью или планируете начать кормление.

Немедленно обратитесь к врачу.

#### **Способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Нолипрел® А форте обычно не влияет на скорость реакции, но у некоторых пациентов при снижении артериального давления возникает головокружение или слабость. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

#### **Нолипрел® А форте содержит лактозы моногидрат.**

Если врач сказал вам, что у вас имеется непереносимость некоторых видов сахаров, посоветуйтесь с ним перед приемом этого лекарственного средства.

#### **Нолипрел® А форте содержит натрий**

Нолипрел® А форте содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т. е. фактически не содержит.

### **3. Как принимать Нолипрел® А форте**

При приеме лекарственного средства всегда строго соблюдайте указания врача или фармацевта. В случае сомнений обратитесь к врачу или фармацевту.

Рекомендуемая доза – одна таблетка в день. Врач может изменить дозу, если у вас нарушена функция почек. Желательно принимать таблетку утром до еды. Проглотите таблетку, запивая ее стаканом воды.

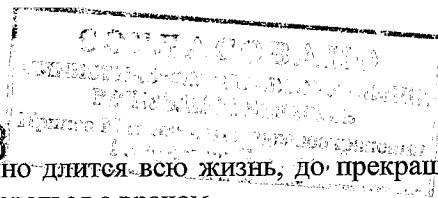
#### **Если вы приняли больше лекарственного средства Нолипрел® А форте, чем нужно**

Если вы приняли слишком много таблеток, свяжитесь с ближайшим пунктом скорой помощи или немедленно сообщите об этом своему врачу. Наиболее вероятным эффектом в случае передозировки является снижение артериального давления. Если у вас упало давление (при этом возможны тошнота, рвота, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, изменение количества мочи, вырабатываемой почками), лягте и поднимите ноги – это может облегчить ваше состояние.

#### **Если вы забыли принять Нолипрел® А форте**

Важно принимать лекарственное средство каждый день, так как регулярность приема делает лечение более эффективным. Тем не менее, если вы забыли принять Нолипрел® А форте, примите следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную.

#### **Если вы прекращаете принимать Нолипрел® А форте**



Так как лечение повышенного артериального давления обычно длится всю жизнь, до прекращения приема этого лекарственного средства следует проконсультироваться с врачом.

Если у вас возникнут дополнительные вопросы по применению лекарственного средства, обратитесь к врачу или фармацевту.

#### 4. Возможные побочные эффекты

Как все лекарства, это лекарственное средство может вызывать побочные эффекты, хотя и не у каждого.

**Немедленно прекратите прием лекарственного средства и обратитесь к врачу, если у вас возник один из следующих побочных эффектов, которые могут быть серьезными:**

- Сильное головокружение или потеря сознания, вызванные низким артериальным давлением (часто - возникает не чаще чем у 1 из 10 человек).
- Бронхоспазм (чувство сдавления в груди, свистящее дыхание и одышка (нечасто) (возникает не чаще чем у 1 из 100 человек).
- Отек лица, губ, рта, языка и горла, затрудненное дыхание (отек Квинке) (см. раздел 2 «Предупреждения и меры предосторожности»), (нечасто) (возникает не чаще чем у 1 из 100 человек).
- Тяжелые кожные реакции, в том числе мультиформная эритема (кожная сыпь, часто начинающаяся с появления красных зудящих участков на лице, руках и ногах) либо обильная кожная сыпь, крапивница, покраснение кожи по всему телу, сильный зуд, волдыри, шелушение и отек кожи, воспаление слизистых оболочек (синдром Стивенса-Джонсона) и другие аллергические реакции (очень редко) (возникает не чаще чем у 1 из 10 000 человек).
- Сердечно-сосудистые нарушения (нерегулярное сердцебиение, стенокардия (боли в груди, челюсти и спине, вызванные физической нагрузкой), сердечный приступ) (очень редко) (возникает не чаще чем у 1 из 10 000 человек).
- Слабость в руках или ногах или нарушения речи, что может быть признаком возможного инсульта (очень редко) (возникает не чаще чем у 1 из 10 000 человек),
- Воспаление поджелудочной железы, которое может привести к сильным болям в животе или в спине с очень плохим самочувствием (очень редко) (возникает не чаще чем у 1 из 10 000 человек).
- Пожелтение кожи или белков глаз (желтуха), что может быть признаком гепатита (очень редко) (возникает не чаще чем у 1 из 10 000 человек).
- Опасное для жизни нарушение сердечного ритма (частота неизвестна).
- Заболевание мозга, вызванное нарушением функции печени (печеночная энцефалопатия) (частота неизвестна).

Побочные эффекты по убыванию частоты:

- Часто (возникает не чаще чем у 1 из 10 человек):  
Кожные реакции у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям, головная боль, головокружение, вертиго, ощущение покалывания, нарушение зрения, звон в ушах (ощущение шума в ушах), кашель, нехватка дыхания (одышка), одышка, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в животе, искажение вкуса, диспепсия или расстройство пищеварения, диарея, запор), аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), мышечные спазмы, чувство усталости.
- Нечасто (возникает не чаще чем у 1 из 100 человек):  
Перепады настроения, нарушения сна, крапивница, пурпура (красные точки на коже), образование волдырей, заболевания почек, импотенция, потливость, избыточное количество эозинофилов (вид белых кровяных телец), изменение лабораторных показателей: высокий уровень калия в крови, обратимый после прекращения лечения, низкий уровень натрия в крови, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения (осознанное ощущение биения собственного сердца), тахикардия (учащенное сердцебиение),

гипогликемия (очень низкий уровень сахара в крови) у пациентов с диабетом, васкулит (воспаление кровеносных сосудов), сухость во рту, реакции светочувствительности (повышенная чувствительность кожи к солнцу), артралгия (боль в суставах), миалгия (боль в мышцах), боль в груди, общая слабость, периферический отек, лихорадка, повышение уровня креатинина и мочевины в крови, падение.

- Редко (возникает не чаще чем у 1 из 1000 человек):  
Обострение псориаза, изменение лабораторных показателей: повышение активности печеночных ферментов, высокий уровень билирубина в сыворотке, утомляемость.
- Очень редко (возникает не чаще чем у 1 из 10 000 человек):  
Спутанность сознания, эозинофильная пневмония (редкий тип пневмонии), ринит (заложенность носа или насморк), тяжелые нарушения функции почек, изменения состава крови: снижение количества белых и красных кровяных телец, снижение содержания гемоглобина и количества тромбоцитов, высокий уровень кальция в крови, нарушение функции печени.
- Частота неизвестна (невозможно определить частоту на основе имеющихся данных):  
Отклонения на ЭКГ, изменение лабораторных показателей: низкий уровень калия, высокий уровень мочевой кислоты и сахара в крови, близорукость (миопия), нечеткость зрения, нарушение зрения, изменение окраски кожи, онемение и боль в пальцах рук и ног (синдром Рейно). Если вы страдаете системной красной волчанкой (вид коллагеноза), ваше состояние может ухудшиться. Снижение зрения или боль в глазах из-за высокого давления (возможные признаки скопления жидкости в сосудистой оболочке глаза (хориоидальный выпот) или острая закрытоугольная глаукома)

Возможны нарушения со стороны крови, почек, печени, поджелудочной железы и изменение лабораторных показателей (результатов анализа крови). Врач может назначить анализы крови для отслеживания вашего состояния.

При приеме ингибиторов АПФ могут наблюдаться повышение концентрации (потемнение) мочи, тошнота или рвота, мышечные спазмы, спутанность сознания и судороги, вызванные неадекватной секрецией АДГ (антидиуретического гормона). При возникновении таких симптомов немедленно обратитесь к врачу.

#### **Сообщение о побочных эффектах**

При появлении каких-либо побочных эффектов обратитесь к врачу или фармацевту. Это также касается появления любых возможных побочных эффектов, не перечисленных в этом листке-вкладыше. Сообщения о побочных эффектах помогают собрать больше информации о безопасности данного лекарственного средства.

#### **5. Как хранить Нолипрел® А форте**

Лекарственное средство следует хранить в недоступном для детей месте.

Не принимать лекарственное средство по истечении срока годности, указанного на картонное пачке и флаконе. Лекарственное средство годен до последнего дня месяца, указанного в сроке годности. Во избежание попадания влаги плотно закрывать контейнер.

Хранить при температуре ниже 30°C.

Не следует спускать лекарства в сточные воды или в канализацию. Спросите у фармацевта, как избавляться от лекарственных средств, которые вы больше не принимаете. Эти меры направлены на защиту окружающей среды.



6910 - 2018



## 6. Содержимое упаковки и другая информация

### Что содержит Нолипрел® А форте

- Действующие вещества – периндоприла аргинин и индапамид. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг периндоприла аргинина (что соответствует 3,395 мг периндоприла) и 1,25 мг индапамида.
- Другие ингредиенты ядра таблетки: лактозы моногидрат, магния стеарат (E470B), мальтодекстрин, кремния диоксид коллоидный безводный (E551), натрия крахмалгликолят (тип А), пленочной оболочки: глицерин (E422), гипромеллоза (E464), макрогол 6000, магния стеарат (E470B), титана диоксид (E171).

### Внешний вид и содержимое упаковки лекарственного средства Нолипрел® А форте

Нолипрел® А форте таблетки – это белые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг периндоприла аргинина и 1,25 мг индапамида.

Таблетки выпускаются во флаконах по 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 и 500 таблеток.

Не все расфасовки могут быть представлены в продаже.

### Условия отпуска:

Лекарственное средство для отпуска по рецепту врача.

### Держатель регистрационного удостоверения и изготовитель

#### Держатель регистрационного удостоверения:

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье), Франция

#### Изготовитель:

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy - Франция

По любым вопросам о данном лекарственном средстве, пожалуйста, обращайтесь в местное представительство Держателя регистрационного удостоверения.

### БЕЛАРУСЬ

Ул.Мясникова, 70, офис 303  
220030 Минск, Республика Беларусь  
Тел.: +375 173 06 54 55

НД РБ

6910 - 2018

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
от 14-06-2021 № 100

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Нолипрел® А форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**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.

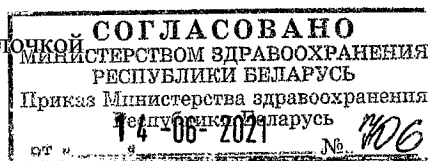
Вспомогательное вещество с известным действием: 71,33 мг лактозы моногидрата

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые, продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА****4.1 Показания к применению**

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, Нолипрел® А форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, показан пациентам, которым недостаточно монотерапии периндоприлом для контроля артериального давления.

**4.2 Способ применения и дозы**Дозировка

Нолипрел® А форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, принимают по одной таблетке один раз в день, желательно утром до еды.

По возможности рекомендуется подбирать дозы компонентов по отдельности. Нолипрел® А форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует применять в тех случаях, когда не удается контролировать артериальное давление лекарственным средством Нолипрел А таблетки, покрытые пленочной оболочкой (при наличии). В подходящих клинических ситуациях допускается прямой переход с монотерапии на Нолипрел® А форте таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Особые группы пациентов*Пожилые (см. раздел 4.4)*

Лечение следует начинать с учетом почечной функции и отклика на терапию со стороны артериального давления.

*Нарушение функции почек (см. раздел 4.4)*

Лекарственное средство противопоказан при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).

Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать лечение с подбора подходящей дозы каждого компонента лекарственного средства по отдельности.

Пациентам с клиренсом креатинина 60 мл/мин и выше коррекции дозы не требуется. При последующем наблюдении необходимо часто контролировать уровень креатинина и калия.

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

Лекарственное средство противопоказан при тяжелом нарушении функции печени.

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

### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность комбинации периндоприла аргинина и индапамида у детей и подростков не установлена. Нет данных.

Нолипрел® А форте не следует назначать детям и подросткам.

### Способ применения

Внутрь.

### **4.3 Противопоказания**

#### *Связанные с периндоприлом:*

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Одновременное применение лекарственного средства Нолипрел® А форте с лекарственными средствами на основе алискирена у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременное применение с сакубитрилом и валсартаном (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 другим сульфонидами.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.
- Как правило, лекарственное средство не рекомендуется сочетать с неантиаритмическими лекарственными средствами, вызывающими полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5).
- Кормление грудью (см. раздел 4.6).

#### *Связанные с лекарственным средством Нолипрел® А форте :*

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

Ввиду недостатка терапевтического опыта Нолипрел® А форте не следует назначать:

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

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности**

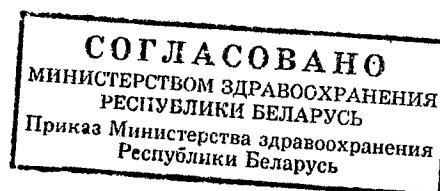
#### Особые указания

#### Общие для периндоприла и индапамида:

##### *Литий*

Совместное применение лития и комбинации периндоприла и индапамида обычно 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 (вплоть до 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 абсолютно необходима, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

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

*Калийсберегающие диуретики, лекарственные средства калия и калийсодержащие заменители пищевой соли*

Обычно не рекомендуется сочетать периндоприл с калийсберегающими диуретиками, лекарственными средствами калия и калийсодержащими заменителями пищевой соли (см. раздел 4.5).

*Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия*

На фоне приема ингибиторов АПФ отмечались нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной почечной функцией при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Периндоприл следует использовать с крайней осторожностью у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, при приеме иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно если в анамнезе имеется нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов развивались тяжелые инфекции, которые в некоторых случаях не поддавались интенсивному лечению антибиотиками. Если такие пациенты принимают периндоприл, рекомендуется периодически проводить анализ лейкоцитарной формулы, а пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (боль в горле, лихорадка) (см. разделы 4.5 и 4.8).

*Вазоренальная 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.

*Реакции повышенной чувствительности / ангионевротический отек*

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

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

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, повышен риск его развития при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

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

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 необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы, NER (рацекадотрила), и ингибиторов АПФ также может повысить риск ангионевротического отека (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением ингибиторов NER (рацекадотрила) пациентам, принимающим периндоприл.

#### *Одновременное применение ингибиторов mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*

Одновременный прием с ингибиторами mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) повышает риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей и языка при наличии или отсутствии нарушения дыхательной функции) (см. раздел 4.5).

#### *Анафилактикоидные реакции во время десенситизации*

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

#### *Анафилактикоидные реакции во время афереза ЛПНП*

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

#### *Пациенты на гемодиализе*

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

#### *Первичный гиперальдостеронизм*

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

#### *Беременность*

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не является абсолютно необходимым, при планировании беременности

пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости подобрать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

#### Связанные с индапамидом:

##### Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать печеночную энцефалопатию. В этом случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

##### Фоточувствительность

При использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи фоточувствительности (см. раздел 4.8). Рекомендуется прекратить лечение, если во время лечения будет отмечаться реакция фоточувствительности. При необходимости возобновить лечение диуретиком рекомендуется защищать открытые участки тела от воздействия солнечных лучей и искусственного ультрафиолетового излучения типа А.

#### Меры предосторожности

##### Общие для периндоприла и индапамида:

##### Нарушение функции почек

При тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) лекарственное средство противопоказано.

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

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

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

##### Гипотензия и водно-электролитные нарушения

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

При значительной гипотензии может потребоваться внутривенная инфузия изотонического физиологического раствора.

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

##### Уровень калия

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

##### Вспомогательные вещества

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Уровень натрия

Нолипрел® А форте содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т. е. фактически не содержит.

Связанные с периндоприлом:

*Кашель*

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

*Дети и подростки*

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

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

При значительной потере воды и электролитов (строгая бессолевая диета или длительное лечение диуретиками), особенно у 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, особенно при первом назначении и в течение первых двух недель лечения, к внезапному снижению артериального давления и/или повышению содержания креатинина в плазме крови, что указывает на функциональную почечную недостаточность. В отдельных, хотя очень редких случаях подобное расстройство развивается остро, и начало процесса трудно предугадать.

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

*Пожилые люди*

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

*Атеросклероз*

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

*Вазоренальная гипертензия*

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

Если Нолипрел® А форте назначается пациентам с установленным стенозом почечной артерии или 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 (степень IV) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы. Не следует прекращать лечение бета-блокаторами у пациентов с гипертензией и коронарной недостаточностью: ингибиторы АПФ добавляют к бета-блокаторам.

*Больные диабетом*



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

У больных диабетом, ранее принимавших пероральные противодиабетические лекарственные средства 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 другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл менее эффективен для снижения артериального давления у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно вследствие того, что в негроидной популяции пациентов с высоким артериальным давлением чаще отмечается низкая активность ренина.

#### *Хирургическое вмешательство / общая анестезия*

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

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

#### *Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия*

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

#### *Нарушение функции печени*

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождается синдромом, который начинается холестатической желтухой и прогрессирует до фульминантного некроза печени и (иногда) летального исхода. Механизм развития этого синдрома неизвестен. При развитии желтухи или значительного увеличения активности печеночных ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить прием ингибиторов АПФ и провести соответствующее медицинское обследование (см. раздел 4.8).

#### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл, отмечалось повышение уровня калия в сыворотке. К факторам риска гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, сопутствующие явления, в частности обезвоживание, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид и т. д.), лекарственных средств калия или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных средств, вызывающих повышение уровня калия в сыворотке (гепарины, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, другие ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота  $\geq 3$  г/сут, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, иммунодепрессивные лекарственные средства, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм). Использование лекарственных средств калия, калийсберегающих диуретиков или содержащих калий заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушениями функцией почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, а иногда и фатальные аритмии. При необходимости одновременного применения лекарственного средства с вышеупомянутыми средствами их следует принимать с осторожностью при частом контроле уровня калия в сыворотке (см. раздел 4.5).

#### *Связанные с индапамидом*

#### *Водно-электролитный баланс*

##### *Уровень натрия*

До начала лечения необходимо провести оценку содержания натрия, в дальнейшем такие исследования должны проводиться регулярно. Первоначально снижение уровня натрия может

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

6910 - 2018

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 обезвоживанию и развитию ортостатической гипотензии. Сопутствующие потери ионов хлора могут вызвать вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота возникновения и выраженность этого эффекта незначительны.

#### *Уровень калия*

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

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

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

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

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

#### *Уровень кальция*

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

#### *Содержание глюкозы в крови*

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

#### *Мочевая кислота*

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

#### *Почечная функция и диуретики*

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

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

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

где: возраст выражается в годах

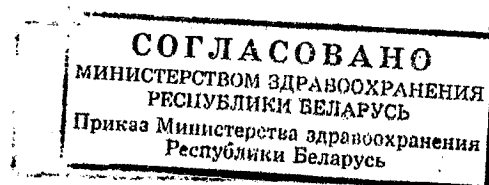
масса тела – в килограммах

уровень креатинина в плазме – в микромолях на литр

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

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

#### *Спортсмены*



Спортсмены должны знать, что данное лекарственное средство содержит действующее 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 лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

*Общие для периндоприла и индапамида:*

**Одновременное применение не рекомендуется:**

**Литий:** при одновременном приеме лития и ингибиторов АПФ отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке и токсичности. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом одновременно с литием не рекомендуется, но если это необходимо, то следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке (см. раздел 4.4).

**Одновременное применение требует особой осторожности:**

- **Баклофен:** усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.
- **Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) (включая аспирин  $\geq 3\text{г/сут}$ ):** при назначении ингибиторов АПФ в сочетании с нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) возможно снижение их гипотензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к ухудшению почечной функции вплоть до острой почечной недостаточности и повышению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. При одновременном назначении этих лекарственных средств, особенно пожилым пациентам, следует соблюдать осторожность. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и проводить регулярный контроль функции почек как в начале комбинированной терапии, так и в процессе лечения.

**Одновременное применение требует осторожности:**

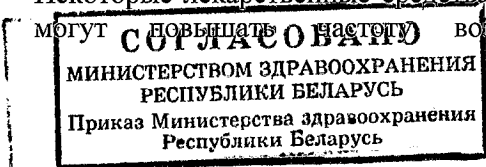
- **Антидепрессанты группы имипрамина (трициклические), нейролептики:** усиление гипотензивного действия и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

*Связанные с периндоприлом:*

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (вплоть до острой почечной недостаточности), в сравнении с использованием одного лекарственного средства, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

***Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию***

Некоторые лекарственные средства или фармакотерапевтические группы лекарственных средств могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия,



калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарины, иммунодепрессанты, например циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинация этих лекарственных средств увеличивает риск гиперкалиемии.

**Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3):**

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

**Экстракорпоральные процедуры:** экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (например, полиакрилонитриновых мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

**Сакубитрил и валсартан:** применение периндоприла одновременно с сакубитрилом и валсартаном противопоказано, поскольку одновременное угнетение неприлизина и АПФ повышает риск ангионевротического отека. Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4).

**Одновременное применение не рекомендуется:**

- **Алискирен:** у пациентов без диабета или нарушения функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.4).
- **Одновременное применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина:** в литературе упоминалось, что у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина повышает частоту гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (вплоть до острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного лекарственного средства, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (сочетание ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления (см. раздел 4.4).
- **Эстрамустин:** риск усиления нежелательных явлений, например ангионевротического отека (отек Квинке).
- **Ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол):** одновременное применение ко-тримоксазола (триметоприм/сульфаметоксазол) повышает риск гиперкалиемии (см. раздел 4.4)
- **Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), калий (соли):** гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с этими лекарственными средствами (см. раздел 4.4). Если сопутствующее применение этих лекарственных средств все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информацию о применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. в разделе «Одновременное применение требует особой осторожности».

**Одновременное применение требует особой осторожности:**

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

6910 - 2018

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

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

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

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

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

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

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

- **Рацекадотрил:** известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать ангионевротический отек. Этот риск повышается при одновременном применении с рацекадотрилом (средство для лечения острой диареи).

**Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус):** одновременное применение ингибиторов mTOR inhibitors therapy повышает риск ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

#### Одновременное применение требует осторожности:

- **Антигипертензивные лекарственные средства и сосудорасширяющие средства:** комбинированный прием этих лекарственных средств может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления.
- **Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаинамид:** одновременное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении (см. раздел 4.4).
- **Средства для общей анестезии:** ингибиторы АПФ могут увеличивать гипотензивный эффект некоторых средств для общей анестезии (см. раздел 4.4).
- **Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):** у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, повышается риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV, вызванного глиптином.
- **Симпатомиметики:** симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.
- **Лекарственные средства золота:** в редких случаях у пациентов, получающих инъекции золота (ауротиомалат натрия), при одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, отмечались нитритоидные реакции (симптомы ~~включают~~ ~~покраснение~~ ~~лица,~~ тошноту, рвоту и гипотензию).

Связанные с индапамидом:

#### Одновременное применение требует особой осторожности:

- **Лекарственные средства, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»:** из-за риска наступления гипокалиемии следует соблюдать осторожность при приеме индапамида в сочетании с лекарственными средствами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические лекарственные средства

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

- класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические лекарственные средства класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол), некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), производные бутирофенона (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид); другие лекарственные средства, такие как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Профилактика снижения уровня калия и коррекция в случае необходимости: мониторинг интервала QT.
- **Лекарственные средства, снижающие уровень калия:** амфотерицин В (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системно), тетракозактид, стимулирующие слабительные: усиление риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Мониторинг и коррекция содержания калия при необходимости; особая внимательность требуется при применении сердечных гликозидов. Следует применять нестимулирующие слабительные средства.
  - **Сердечные гликозиды:** при низком уровне калия возрастает токсический эффект сердечных гликозидов. Следует контролировать уровень калия и ЭКГ и при необходимости скорректировать терапию.
  - **Аллопуринол:** одновременное применение с индапамидом повышает частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

**Одновременное применение требует осторожности:**

- **Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):** хотя эта комбинация целесообразна у некоторых пациентов, возможно развитие гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Необходимо проводить мониторинг уровня калия плазмы крови и ЭКГ и при необходимости пересмотреть терапию.
- **Метформин:** функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне терапии диуретиками, особенно петлевыми, при одновременном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует назначать метформин, если концентрация креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
- **Йодсодержащие контрастные вещества:** в случае обезвоживания при приеме диуретиков имеется повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при использовании йодсодержащих контрастных веществ в высоких дозах. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ следует компенсировать потерю жидкости.
- **Кальций (соли):** возможно увеличение содержания кальция в результате снижения его экскреции с мочой.
- **Циклоспорин, такролимус:** риск повышения уровня креатинина без изменения циркулирующего уровня циклоспорина даже при отсутствии водно-электролитных нарушений.
- **Кортикостероиды, тетракозактид (системно):** снижение антигипертензивного действия (вызванная кортикостероидами задержка воды и солей).

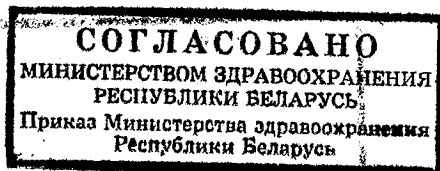
#### 4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Учитывая влияние отдельных компонентов данного комбинированного лекарственного средства на беременность и кормление грудью, не рекомендуется принимать Нолипрел® А форте в первом триместре беременности. Нолипрел® А форте противопоказан во втором и третьем триместре беременности,

Нолипрел® А форте противопоказан во время кормления грудью. Поэтому в зависимости от важности данной терапии для матери следует принять решение либо прекратить кормление грудью, либо прекратить прием лекарственного средства Нолипрел® А форте.

#### Беременность

Периндоприл:



**Использование ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).**

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

Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре вызывает фетотоксичность (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

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

Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

#### Индапамид:

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

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

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

#### Кормление грудью

Нолипрел® А форте противопоказан во время кормления грудью.

#### Периндоприл:

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

#### Индапамид:

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

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

Индапамид противопоказан в период кормления грудью.

#### Фертильность

Общее для периндоприла и индапамида



40 25  
**6910 - 2018**

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

#### 4.7 Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

*Риск, связанный с периндоприлом, индапамидом и лекарственным средством Нолипрел® А форте:*

Ни одно из двух активных веществ, ни индивидуально, ни в комбинации в составе лекарственного средства Нолипрел® А форте, не влияют на скорость реакции, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другим гипотензивным лекарственным средством, могут отмечаться индивидуальные реакции в ответ на снижение артериального давления.

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

#### 4.8 Нежелательные явления

##### а. Краткие сведения по безопасности

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

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

Наиболее частые нежелательные реакции:

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

##### б. Сводная таблица нежелательных реакций

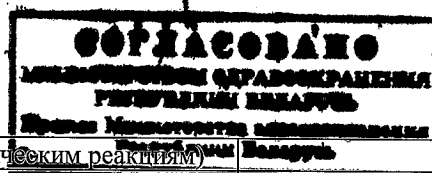
В ходе клинических испытаний и/или пострегистрационного применения наблюдались следующие нежелательные явления, распределенные по частоте возникновения:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно рассчитать по имеющимся данным).

Класс системы органов по MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко	-
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко
	Панцитопения	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности (в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к	-	Часто



6910 + 2018



	аллергическим и астматическим реакциям)	Валарунь	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто*	Неизвестно
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
	Снижение содержания калия, сопровождающееся гипокалиемией, особенно серьезное у отдельных групп высокого риска (см. раздел 4.4)	-	Неизвестно
Нарушения со стороны психики	Перепады настроения	Нечасто	-
	Нарушения сна	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезия	Часто	Редко
	Искажение вкусового восприятия	Часто	-
	Сонливость	Нечасто*	-
	Обморок	Нечасто*	Неизвестно
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
Нарушения со стороны органа зрения	Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4).	-	Неизвестно
	Нарушения зрения	Часто	Неизвестно
	Миопия (см. раздел 4.4)	-	Неизвестно
	Нечеткость зрения	-	Неизвестно
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Хороидальный выпот	-	Неизвестно
	Вертиго	Часто	Редко
Нарушения со стороны сердца	Звон в ушах	Часто	-
	Ощущение сердцебиения	Нечасто*	-
	Тахикардия	Нечасто*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможен летальный исход) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно
	Гипотензия (и связанные с ней явления) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко
	Васкулит	Нечасто*	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	Синдром Рейно	Неизвестно	
	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-

средостения			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-
	Запор	Часто	Редко
	Диарея	Часто	-
	Диспепсия	Часто	-
	Тошнота	Часто	Редко
	Рвота	Часто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Неизвестно
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-
	Сыпь	Часто	-
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Пурпура	-	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-
	Реакции фоточувствительности	Нечасто*	Неизвестно
	Пемфигоид	Нечасто*	-
	Обострение псориаза	Редко*	-
	Мультиформная эритема	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто	-
	Возможное ухудшение течения существующей острой системной красной волчанки	-	Неизвестно
	Артралгия	Нечасто*	-
	Миалгия	Нечасто*	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Часто	-
	Боль в груди	Нечасто*	-
	Общая слабость	Нечасто*	-
	Периферический отек	Нечасто*	-
	Гипертермия	Нечасто*	-
	Утомляемость	-	Редко
Результаты лабораторных и	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто*	-
	Повышение уровня креатинина в крови	Нечасто*	-

инструментальных исследований	Повышение уровня билирубина в крови	Редко	-
	Повышение активности ферментов печени	Редко	Неизвестно
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Неизвестно
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неизвестно
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падение	Нечасто*	-

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

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

#### 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. Медицинских работников просят уведомлять обо всех подозреваемых нежелательных реакциях через государственную систему отчетности, информация о которой приведена в Приложении V.

## 4.9 Передозировка

### Симптомы

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

### Лечение

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

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

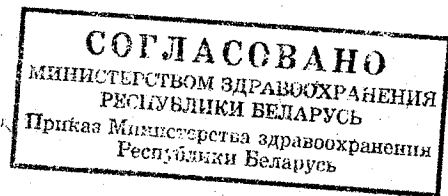
Периндоприлат, активная форма периндоприла, удаляется диализом (см. раздел 5.2).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: периндоприл и диуретики, код АТХ: С09ВА04

Нолипрел® А форте – это комбинация аргининовой соли периндоприла, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, и индапамида, хлорсульфамоилового диуретика. Фармакологическое действие лекарственного средства обусловлено фармакологическими свойствами каждого из этих компонентов и аддитивным синергическим эффектом обоих компонентов при их сочетании.



### Механизм действия

#### *Нолипрел® А форте:*

Нолипрел® А форте оказывает гипотензивное действие, обусловленное аддитивным синергизмом обоих компонентов.

#### *Периндоприл:*

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

В результате происходит:

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

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

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

Периндоприл облегчает работу сердца:

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

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

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

Кроме того, улучшались показатели нагрузочных проб.

#### *Индапамид:*

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

### Фармакодинамическое действие

#### *Нолипрел® А форте:*

Независимо от возраста пациентов с гипертензией, Нолипрел® А форте 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 (ГЛЖ) в сравнении с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PISCHEL пациенты с гипертензией и ГЛЖ (с индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ)  $> 120 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $> 100 \text{ г/м}^2$  у женщин) были рандомизированы в группу, получавшую 2 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалент 2,5 мг периндоприла аргинина) и 0,625 мг индапамида, или в группу, получавшую 10 мг эналаприла, один раз в день на протяжении одного года лечения. Доза корректировалась в соответствии с данными контроля артериального давления до 8 мг периндоприла трет-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 трет-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 ИМЛЖ снизился значительно больше в группе периндоприла/индапамида ( $-10,1 \text{ г/м}^2$ ), чем в группе эналаприла ( $-1,1 \text{ г/м}^2$ ). Разница между группами по изменению ИМЛЖ составляла  $-8,3$  (95% ДИ  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Наибольшее влияние на ИМЛЖ оказали более высокие дозы периндоприла/индапамида, превышающие дозы, разрешенные для лекарственных Нолипрел® А форте и Нолипрел А.

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

#### *Периндоприл:*

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

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

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

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

Прекращение лечения не вызывает рикошета гипертензии.

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

При необходимости присоединение тиазидных диуретиков приводит к аддитивному синергическому эффекту.

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

#### *Индапамид:*

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

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

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

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

- не влияет на метаболизм липидов: триглицериды, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП,
- не влияет на углеводный обмен, даже у 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 в монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

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

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

Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы 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 типа) было посвящено изучению преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), также чаще были зарегистрированы в группе алискирена, чем в группе плацебо.

#### *Дети и подростки*

Нет данных по применению лекарственного средства Нолипрел® А форте у детей.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### *Нолипрел® А форте:*

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

### *Периндоприл:*

#### Всасывание и биодоступность

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

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

#### Распределение

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

#### Метаболизм

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

#### Выведение

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что приводит к достижению равновесного состояния в течение 4 дней. Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

#### Линейность/нелинейность

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

#### Особые категории пациентов

##### *Пожилые люди*

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

##### *Нарушение функции почек*

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

##### *В случае диализа*

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

##### *При циррозе:*

Изменяется фармакокинетика периндоприла, печеночный клиренс исходного вещества снижается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не снижается и, таким образом, коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

##### *Индапамид:*

#### Всасывание

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

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

#### Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79%.

#### Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет от 14 до 24 часов (в среднем около 18 часов). Повторный прием лекарственного средства 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

##### *Нарушение функции почек*

При почечной недостаточности фармакокинетика не меняется.



### 5.3 Доклинические данные по безопасности

Токсичность лекарственного средства Нолипрел® А форте чуть выше, чем токсичность его компонентов. У крыс усиления почечных проявлений не наблюдалось. Однако комбинация привела к желудочно-кишечной токсичности у собак и увеличению токсического воздействия на матерей у крыс (по сравнению с периндоприлом).

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

*Ядро:*

Лактозы моногидрат

Магния стеарат (E470B)

Мальтодекстрин

Кремния диоксид коллоидный безводный (E551)

Натрия крахмалгликолят (тип А)

*Пленочная оболочка:*

Глицерин (E422)

Гипромеллоза (E464)

Макрогол 6000

Магния стеарат (E470B)

Титана диоксид (E171)

### 6.2 Несовместимость

Не применимо.

### 6.3 Срок хранения

3 года.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Во избежание попадания влаги плотно закрывать контейнер.

### 6.5 Тип и вместимость упаковки

14, 20, 28, 30 или 50 таблеток в белом флаконе из полипропилена с дозатором из полиэтилена низкой плотности и непрозрачной белой крышкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей белый гелевый влагопоглотитель.

Расфасовки: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 или 1 x 50 таблеток

2 x 28, 2 x 30 или 2 x 50 таблеток

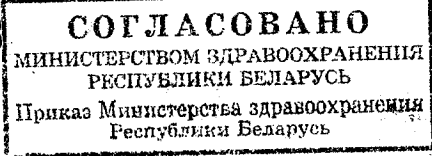
3 x 30 таблеток

10 x 50 таблеток

Не все расфасовки могут быть представлены в продаже.



6910 - 2018

**6.6 Особые указания по утилизации**

Особых условий не требуется.

**Отпуск из аптек**

По рецепту врача

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье), Франция

**ИЗГОТОВИТЕЛЬ:**

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot cedex

Франция

По любым вопросам о данном лекарственном средстве, пожалуйста, обращайтесь в местное представительство Держателя регистрационного удостоверения.

**БЕЛАРУСЬ**

Ул.Мясникова, 70, офис 303

220030 Минск, Республика Беларусь

Тел.: +375 173 06 54 55