МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Периндоприл-Индапамид Рихтер

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001243-140120
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-001243

Торговое наименование: Периндоприл-Индапамид Рихтер

Международное непатентованное наименование: индапамид + периндоприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

Дозировка 0,625 мг + 2 мг

Действующие вещества: индапамид – 0,625 мг, периндоприла эрбумин – 2 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), лактозы моногидрат 200 меш, лактозы моногидрат 80 меш, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Дозировка 1,25 мг + 4 мг

Действующие вещества: индапамид – 1,25 мг, периндоприла эрбумин – 4 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), лактозы моногидрат 200 меш, лактозы моногидрат 80 меш, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Описание

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской. На одной стороне гравировка «С63» (для дозировки 0,625 мг + 2 мг) и «С64» (для дозировки 1,25 мг + 4 мг).

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ингибитор АПФ).

Код АТХ: С09ВА04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лекарственный препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер – комбинированный препарат, содержащий периндоприла эрбумин и индапамид. Фармакологические свойства лекарственного препарата Периндоприл-Индапамид Рихтер сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

Механизм действия

Периндоприл-Индапамид Рихтер

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, содержит индольное кольцо, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая артериальное давление (АД).

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл:

- Снижает секрецию альдостерона.
- По принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови.
- При длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;

- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Антигипертензивное действие

Препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на диастолическое, так и на систолическое АД, как в положении «стоя», так и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию периндоприла эрбумином 2 мг/ индапамидом 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг и индапамида до 2,5 мг, или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИММЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/ индапамида 2,5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

Применение индапамида и периндоприла существенно снижает относительный риск макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне интенсивного гликемического контроля.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови (триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП), углеводный обмен (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом).

Периндоприл

Периндоприл эффективен для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или сердечно-сосудистых событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению влияния добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо

имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

Комбинация периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в плазме крови наблюдается через 1 час после приема внутрь.

Связь с белками плазмы крови – 79%.

$T_{1/2}$ составляет 14–24 часа (в среднем 19 часов). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика препарата не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. Биодоступность составляет 65–70%. Приблизительно 20% от общего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат – активный метаболит. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 часа после приема внутрь.

Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением метаболизма периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

Связь с белками плазмы крови меньше 30% и зависит от концентрации периндоприла в плазме крови.

Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого «эффективный» период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 25 часов. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом, равновесное состояние достигается через 4 суток.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ метаболита составляет 3–5 часов.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, так что изменения дозы препарата не требуется.

Периндоприл проникает через плаценту.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к индапамиду и другим сульфонамидам; к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ; к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ).
- Наследственный/ идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Гипокалиемия.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела).

- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».
- Одновременное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Препарат содержит лактозы моногидрат. Препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер противопоказан при лактазной недостаточности, галактоземии или синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия); терапия иммунодепрессантами, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами; одновременное применение с лекарственными средствами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, лекарственными препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» , кроме неантиаритмических лекарственных средств (см. раздел «Противопоказания»); одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов; угнетение костномозгового кроветворения; сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ); стенокардия; цереброваскулярные заболевания; реноваскулярная гипертензия; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); печеночная недостаточность; гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом); гипонатриемия; лабильность АД; пожилой возраст; отягощенный аллергологический анамнез; десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; состояние после трансплантации почки; анестезия; стеноз аортального клапана, гипертрофическая

обструктивная кардиомиопатия; атеросклероз; представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения); спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле); двусторонний стеноз почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки, гиперкалиемия, сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности.

Препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер противопоказан в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Беременность

Индапамид

Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического воздействия на репродуктивную функцию. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

Периндоприл

Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. В настоящий момент нет убедительных эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, однако некоторое увеличение риска нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить лекарственный препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Период грудного вскармливания

Периндоприл-Индапамид Рихтер противопоказан в период грудного вскармливания.

Индапамид

Индапамид проникает в грудное молоко. У новорожденного может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия.

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать. Индапамид близок по структуре к тиазидным диуретикам, прием которых вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. Индапамид противопоказан в период грудного вскармливания.

Периндоприл

Неизвестно, проникает ли периндоприл в грудное молоко. Ввиду отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендован, предпочтительнее применять другие препараты с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

Фертильность

Общее для периндоприла и индапамида:

Изучение репродуктивной токсичности показало отсутствие влияния на фертильность у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

Способ применения и дозы

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи, по 1 таблетке препарата Периндоприл-Индапамид Рихтер 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия

Доза препарата подбирается индивидуально для каждого пациента, в зависимости от состояния пациента и индивидуальной реакции на лечение.

Прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Периндоприл-Индапамид Рихтер сразу после

монотерапии.

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

Рекомендуется начинать терапию с комбинации индапамид/периндоприл в дозе 0,625 мг + 2 мг 1 раз в сутки. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы до 1,25 мг + 4 мг 1 раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендуется начинать терапию с дозировки 0,625 мг + 2 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин).

Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз однокомпонентных препаратов. Максимальная рекомендуемая доза препарата Периндоприл-Индапамид Рихтер составляет 0,625 мг + 2 мг 1 раз в сутки.

Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекции дозы не требуется при условии регулярного контроля концентрации креатинина и содержания калия в плазме крови.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания», «Фармакокинетика»)

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Дети и подростки до 18 лет

Периндоприл-Индапамид Рихтер не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности у пациентов данной возрастной группы.

Побочное действие

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. Гипокалиемия (содержание калия менее 3,4 ммоль/л) развивается у 2% пациентов на фоне применения препарата комбинации периндоприла и индапамида.

Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись:

- для индапамида: реакции гиперчувствительности, в основном кожные, у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь;
- для периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия (извращение вкуса), нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Индапамид**	**Периндоприл**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	–	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	–	Нечасто*
	Агранулоцитоз Лейкопения Гемолитическая анемия Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко
	Панцитопения Нейтропения	–	Очень редко
	Апластическая анемия	Очень редко	–
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (в основном кожные реакции, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	Часто	–
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия Гиперкалиемия (обратимая при отмене препарата)	–	Нечасто*

	Гипонатриемия	Частота неизвестна	Нечасто*
	Гиперкальциемия	Очень редко	–
	Снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна	–
Нарушения психики	Лабильность настроения Нарушение сна	–	Нечасто
	Спутанность сознания	–	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль Парестезия	Редко	Часто
	Головокружение Дисгевзия (извращение вкуса)	–	Часто
	Сонливость	–	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	–	Очень редко
	Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)	Частота неизвестна	–

Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Частота неизвестна	Часто
	Миопия (см. раздел «Особые указания») Нечеткость зрения	Частота неизвестна	–
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Редко	Часто
	Звон в ушах	–	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения Тахикардия	–	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел «Особые указания») Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	–	Очень редко
	Нарушения ритма сердца (в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)	Частота неизвестна	–

Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Часто
	Васкулит	–	Нечасто*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел «Особые указания») Одышка	–	Часто
	Бронхоспазм	–	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	–	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе Диарея Диспепсия Тошнота	–	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Запор	Редко	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени	Очень редко	–
	Гепатит (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд Кожная сыпь	–	Часто
	Макулопапулезная сыпь	Часто	–
	Пурпура	Нечасто	–
	Крапивница (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Нечасто

	Ангионевротический отек (см. раздел «Особые указания»)		
	Повышенное потоотделение Пемфигоид	–	Нечасто*
	Реакция фоточувствительности,	Частота неизвестна	Нечасто*
	Токсический эпидермальный некролиз Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	–
	Обострение псориаза	–	Редко*
	Многоформная эритема	–	Очень редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Спазмы мышц	–	Часто
	Артралгия Миалгия	–	Нечасто*
	Возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки	Частота неизвестна	–
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 грудной клетке Недомогание Периферические отеки Лихорадка	–	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Редко	–

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови Повышение концентрации креатинина в крови	–	Нечасто*
	Гипербилирубинемия	–	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особые указания»)	–	Очень редко
	Повышение концентрации глюкозы в крови Повышение концентрации мочевой кислоты в крови Удлинение интервала QT на ЭКГ	Частота неизвестна	–

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

Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятный симптом передозировки – выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях специализированного стационара.

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» с приподнятыми ногами. При необходимости проводить коррекцию гиповолемии (например, внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Общее для периндоприла и индапамида

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявлений токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует регулярно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен

Возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении комбинации препарата и НПВП, особенно у пожилых пациентов: пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале совместной терапии, так и периодически в процессе лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)

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

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

- *Антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и *IC класса* (флекаинид).
- *Антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедарон, амиодарон).
- Другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:
  - нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
  - антидепрессанты: *трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);
  - *антибактериальные средства*: *фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), *макролиды* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
  - *противогрибковые средства*: *азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
  - *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
  - *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
  - *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
  - *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
  - *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
  - *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
  - *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
  - *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение индапамида с лекарственными препаратами, способными

увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Такое сочетание обосновано у некоторых пациентов, при этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо одновременное применение индапамида и указанных выше калийсберегающих диуретиков, следует проводить контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз

йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция

При одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении)

Уменьшение антигипертензивного эффекта (задержка соли и воды на фоне применения кортикостероидов).

Периндоприл

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные средства или классы лекарственных средств могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию триметоприма и сульфометоксазола. Комбинация этих лекарственных средств увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или недостаточностью функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания»). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Сочетание терапии ингибиторами АПФ с АРА II

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. подраздел «*Комбинации, не рекомендуемые к применению*»).

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м2 площади поверхности тела), возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел «Особые указания»).

Сочетание терапии ингибиторами АПФ с АРА II

По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, в случае одновременного приема ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел «Особые указания»).

Эстрамустин

Одновременное применение может привести к повышению риска развития побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен) и препараты калия

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны далее в подразделе «Сочетание препаратов, требующее особого внимания».

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При *артериальной гипертензии* у пациентов с гиповолемией или сниженной концентрацией солей на фоне терапии диуретиками, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: при терапии хронической сердечной недостаточности II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка <40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Сочетание препаратов, требующее внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры:

Одновременное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии

Одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

При совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) глиптином.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (ауротиомалат натрия), были описаны нитритоидные реакции, проявляющиеся гиперемией кожи лица, тошнотой, рвотой, артериальной гипотензией.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Особые указания

Периндоприл-Индапамид Рихтер

Применение препарата Периндоприл-Индапамид Рихтер не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом, назначаемых в минимально необходимых дозах (см. раздел «Побочное действие»). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Тщательное наблюдение пациента позволяет свести этот риск к минимуму.

Применение препарата Периндоприл-Индапамид Рихтер у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Лекарственный препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер не следует применять для купирования гипертонического криза.

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и каждые 2 месяца в дальнейшем. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе при стенозе почечной артерии. Препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер не рекомендуется

применять в случае двустороннего стеноза почечных артерий или стеноза артерии единственной функционирующей почки.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии, особенно у пациентов со стенозом почечных артерий. Поэтому при динамическом наблюдении пациентов следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы препаратов, либо применять только один из препаратов.

Содержание калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае сочетания любого гипотензивного препарата и диуретика, необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать препарат Периндоприл-Индапамид Рихтер пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Детский возраст

Препарат не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и индапамида, как раздельно, так и совместно, у пациентов данной возрастной группы.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика.

Водно-электролитный баланс

Содержание ионов натрия в плазме крови

Содержание ионов натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»). Любое лечение диуретиками может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременное снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

Содержание ионов калия в плазме крови

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени (с отеками и асцитом), ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пирует», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более частый контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии. При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция.

Содержание ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Концентрация глюкозы в плазме крови

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

При повышении концентрации мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

У пожилых пациентов нормативный показатель концентрации креатинина в плазме крови должен оцениваться с учетом возраста, веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

$$\text{КК} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{0{,}814 \times \text{концентраця креатинина в плазме}}$$

где: возраст в годах, вес в кг, концентрация креатинина в плазме в мкмоль/л.

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

В начале лечения диуретиком у пациентов из-за гиповолемии (вследствие выведения воды и ионов натрия) может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность неопасна для пациентов с исходно нормальной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать развитие идиосинкразических реакций, приводящих к временной (преходящей) миопии, и острой закрытоугольной глаукоме. Без надлежащей терапии острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. В первую очередь, необходимо как можно скорее прекратить прием лекарственного препарата. В случае если внутриглазное давление продолжает оставаться высоким, может потребоваться проведение немедленного терапевтического или хирургического лечения. К факторам риска, которые могут привести к развитию острой закрытоугольной глаукомы, можно отнести аллергию на сульфонамид или пенициллин.

Периндоприл

Двойная блокада РААС

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушении функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется. Если двойная блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД. Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с АРА II.

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нейтропения/ агранулоцитоз/ тромбоцитопения/ анемия

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без сопутствующих факторов риска нейтропения возникает редко. С крайней осторожностью следует применять периндоприл на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в

том числе системной красной волчанки, склеродермии), а также на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек.

У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Анемия

Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у лиц, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Незначительное снижение гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Повышенная чувствительность/ ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Это может произойти в любой момент во время лечения. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то он обычно проходит самостоятельно, хотя в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно начать проводить соответствующую терапию, например, ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3–0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»). В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Ингибиторы мТОР (сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), может повышаться риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без нарушений функции дыхания).

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с применением высокопроточных мембран (например, AN69) были отмечены анафилактоидные реакции.

Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Поэтому применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может отмечаться сухой упорный кашель, который исчезает после отмены препарата. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, возможно продолжение приема препарата.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса и т.д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечных артерий, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом.

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать ее.

Пожилой возраст

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз.

Реноваскулярная гипертензия

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ может оказывать положительное действие у данной категории пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда оперативное вмешательство невозможно.

Лечение лекарственным препаратом Периндоприл-Индапамид Рихтер не показано у пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии, т. к. терапию следует начинать в условиях стационара с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида.

Сердечная недостаточность

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

Пациенты с артериальной гипертензией и с ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны применяться вместе с бета-адреноблокаторами.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания калия) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем.

В первый месяц терапии ингибиторами АПФ концентрация глюкозы в плазме крови должна тщательно отслеживаться у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение гипогликемическими препаратами для приема внутрь или инсулином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает явно менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/ общая анестезия

Проведение общей анестезии на фоне применения ингибиторов АПФ может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным действием.

Рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный или митральный стеноз/ гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или при значительном повышении активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»).

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, ингибиторы АПФ, АРА II, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне

регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Действие индапамида и периндоприла как по отдельности, так и в комбинации, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале лечения или при добавлении других гипотензивных препаратов к проводимой терапии. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

Форма выпуска

Таблетки, 0,625 мг + 2 мг и 1,25 мг + 4 мг.

По 10 таблеток в блистеры из Al/Al – фольги. По 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель

ООО «Гедеон Рихтер Польша»

05-825, г. Гродзиск Мазовецкий, ул. кн. Ю. Понятовского, 5, Польша

Организация, принимающая претензии потребителей

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Телефон: (495) 363–39–50

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Волович Н.В.