ЛП-№(005101)-(РГ-RU) от 19.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД, 1,25 мг + 5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид + периндоприла аргинин.

Каждая таблетка содержит 5 мг периндоприла аргинина (эквивалентно 3,395 мг периндоприла) и 1,25 мг индапамида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Капсуловидные таблетки от белого до светло-желтовато-белого цвета с риской на обеих сторонах, с маркировкой «А» и «1» по разные стороны от риски.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эссенциальная гипертензия

По 1 таблетке препарата Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД один раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов.

В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД в дозировке 1,25 мг + 5 мг сразу после монотерапии одним из входящих в состав препарата компонентов (периндоприла или индапамида).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

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

Рекомендуется начинать терапию с ½ таблетки препарата Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД 1,25 мг + 5 мг (0,625 мг + 2,5 мг) один раз в сутки. Через 3 месяца терапии при условии хорошей переносимости возможно увеличение дозы – по 1 таблетке препарата Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД 1,25 мг + 5 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4.)

Следует назначать лечение препаратом после оценки функции почек и артериального давления (АД).

Пациенты с нарушением функции почек (см. разделы 4.3. и 4.4.)

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) ниже 30 мл/мин).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав препарата Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД.

Пациентам с КК, равным или превышающим 60 мл/мин, коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции печени (см разделы 4.3., 4.4. и 5.2.)

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД не рекомендуется детям до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи. Таблетки следует запивать водой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.3. Противопоказания

Индапамид

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонамидам.
- Тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.

Периндоприл

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема других ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4.).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность (см. раздел 4.6.).
- Одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД нельзя принимать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5.).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4.).

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД

- Гиперчувствительность к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД не следует применять:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- у пациентов с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия и др.); сопутствующее применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов или прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами алискирена у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, АРА II у пациентов без диабетической нефропатии, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, ингибиторами неприлизина (см. раздел 4.5.), препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), сердечными гликозидами, лекарственными препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (II–IV функционального класса по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст, проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), состояние после трансплантации почки, хирургическое вмешательство/анестезия, стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), атеросклероз, представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения), спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови, гиперкалиемия, гипонатриемия, отягощенный аллергологический анамнез, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Общее для индапамида и периндоприла

Применение комбинации индапамида и периндоприла не сопровождается существенным снижением частоты нежелательных реакций (за исключением гипокалиемии) по сравнению с приемом отдельных компонентов препарата в наименьших разрешенных для применения дозах (см. раздел 4.8.). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

которые пациент не получал ранее, нельзя исключить увеличения частоты развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации индапамида и периндоприла с препаратами лития обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Нарушение функции почек

Терапия препаратом Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД противопоказана пациентам с тяжелым нарушением функции почек (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 плазме крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца в период, когда доза препарата подобрана. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или исходной почечной недостаточностью, в том числе, при стенозе почечной артерии.

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД не рекомендован к применению в случае двустороннего стеноза почечных артерий или в случае единственной функционирующей почки.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии, в частности, у пациентов со стенозом почечной артерии. Поэтому необходимо проведение систематической оценки симптомов обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов в плазме крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение изотонического солевого раствора.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы, либо применять только один из компонентов препарата.

Содержание калия

Комбинированное применение индапамида и периндоприла не предотвращает развитие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения любого гипотензивного препарата в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности (см. раздел 4.8.). 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.

Водно-электролитный баланс

Содержание натрия в плазме крови

Содержание натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Снижение содержание натрия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы 4.8. и 4.9.). Лечение любыми диуретиками может вызывать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение содержания хлора может приводить к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза; частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

Содержание калия в плазме крови

Снижение содержания калия с гипокалиемией является основным риском, связанным с терапией тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Гипокалиемия может вызывать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии.

Необходимо предупреждать риск снижения содержания калия (менее 3,4 ммоль/л) у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск возникновения нарушений ритма.

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

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

При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция.

Гипокалиемия, связанная с низким содержанием магния в сыворотке крови, может быть резистентна к лечению до тех пор, пока уровень магния в сыворотке крови не будет скорректирован.

Содержание кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженное повышение содержания кальция в плазме крови может быть связано с недиагностированным гиперпаратиреозом. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Содержание магния в плазме крови

На фоне применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, включая индапамид, отмечалось увеличение выделения магния почками, что может стать причиной развития гипомагниемии (см. разделы 4.5. и 4.8.).

Концентрация глюкозы в крови

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно, когда содержание калия в плазме крови низкое.

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови имеется тенденция к увеличению частоты возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

У пациентов пожилого возраста концентрация креатинина в плазме крови должна оцениваться с учетом возраста, массы тела и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

КК = (140 – возраст) × масса тела/0,814 × концентрация креатинина в плазме крови, где:
возраст – возраст пациента в годах,

масса тела – масса тела в кг,

концентрация креатинина в плазме крови – концентрация креатинина в плазме крови 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 СКФ и увеличение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет неблагоприятных последствий для пациентов с исходно нормальной функцией почек, однако может усугублять уже имевшееся до начала лечения нарушение функции почек.

Спортсмены

Спортсменам следует обратить внимание на то, что лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительный результат при проведении допинг-теста.

Хориоидальный выпот/Острая миопия/Вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на производные сульфонамида или пенициллин в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Периндоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения 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 (см. разделы 4.5. и 5.1.). Если двойная блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим наблюдением врача при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД.

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.5.).

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

Не рекомендуется одновременное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5.).

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, а также, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, 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) (см. разделы 4.5. и 4.8.).

Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у пациентов, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне применения ингибитора АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска (см. раздел 4.3.). Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

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

В случае, если пациентам с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии назначается терапия препаратом Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД, ее следует начинать с низких доз в условиях стационара под контролем функции почек и содержания калия в плазме крови, поскольку у некоторых пациентов развивалась функциональная почечная недостаточность, которая регрессировала после отмены терапии.

Гиперчувствительность/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 (см. раздел 4.8.). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием периндоприла 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; при этом в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные средства.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

У пациентов, в анамнезе которых отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел 4.3.).

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.

Одновременное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) (см. раздел 4.5.). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, у пациентов, которым необходимо как применение ингибиторов АПФ, так и проведение процедуры десенсибилизации, 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 использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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 в плазме крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии, застойной сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС 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. В редких случаях 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 ее увеличивать.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема периндоприла 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 препарата.

Сердечная недостаточность/тяжелая сердечная недостаточность

У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем. Пациенты с артериальной гипертензией и ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны применяться вместе с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения содержания калия в плазме крови) лечение должно начинаться с минимальных доз и проходить под постоянным врачебным контролем.

Необходимо тщательно контролировать уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших пероральные гипогликемические препараты или инсулин, а именно в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ (см. раздел 4.5.).

Этнические различия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ренина.

Хирургическое вмешательство/анестезия

Применение ингибиторов АПФ может привести к артериальной гипотензии, особенно при одновременном применении средств для анестезии, обладающих антигипертензивным действием.

Поэтому рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, таких как периндоприл, за сутки до хирургического вмешательства.

Стеноз аортального или митрального клапанов/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего 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 ингибитора АПФ и находиться под соответствующим ситуации наблюдением врача (см. раздел 4.8.).

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек этот эффект обычно незначителен. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, 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, триметоприм, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), другие ингибиторы АПФ, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус), и особенно антагонистов альдостерона или АРА II.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при этом следует контролировать содержание калия в сыворотке и функцию почек.

Если необходимо одновременное применение указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Дети

Эффективность и безопасность применения периндоприла у детей и подростков до 18 лет в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общее для индапамида и периндоприла

Одновременное применение не рекомендуется

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и связанных с этим токсических эффектах. 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 4.4.).

Одновременное применение требует особой осторожности

Баклофен

Баклофен усиливает антигипертензивное действие. Следует контролировать АД и, при необходимости, корректировать дозы гипотензивных препаратов.

НПВП (включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты > 3 г/сутки

При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. 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 применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

комбинации препарата и НПВП, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале одновременной терапии, так и периодически в процессе лечения.

Одновременное применение требует внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)

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

Индапамид

Одновременное применение требует особой осторожности

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая, но не ограничиваясь:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат);
- некоторые нейролептики: фенотиазины (например, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (например, пимозид);
- другие вещества (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин при внутривенном введении, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин при внутривенном введении, метадон, астемизол, терфенадин).

Следует проводить профилактику гипокалиемии и, при необходимости, ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

Амфотерицин В (внутривенное (в/в) введение), 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 рекомендуется контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Аллопуринол

При одновременном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

Одновременное применение требует внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Такое сочетание обосновано у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (в частности, 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 применении 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.

Кальций (соли)

При одновременном применении 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3. и 4.4.). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

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

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД, может возникнуть гиперкалиемия.

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарин, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и лекарственные препараты, содержащие ко-тримоксазол (сульфометоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует подобно калийсберегающему диуретику, как амилорид. Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. Поэтому совместное применение Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если показано одновременное применение, их следует применять с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

осторожностью и с частым контролем содержания калия в сыворотке крови.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

Алискирен и препараты, содержащие алискирен

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел 4.3.). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременная терапия с ингибиторами АПФ и АРА II

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Экстракорпоральная терапия

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых), или аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел 4.3.). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Одновременное применение не рекомендуется

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4.).

Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II

По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения 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 применения ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4.).

Эстрамустин

Одновременное применение может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и соли калия

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (аддитивные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при ХСН описаны далее по тексту (см. в подразделе «Одновременное применение требует особой осторожности»).

Одновременное применение требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) 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 застойной сердечной недостаточности ингибитор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина в плазме крови) 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 ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками существует риск развития 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 нарушения функции почек.

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

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие одновременно ингибиторы АПФ и алтеплазу (для тромболитической терапии) при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Одновременное применение требует внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры

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

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды и прокаинамид

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении (см. раздел 4.4.).

Средства для анестезии

Ингибиторы АПФ могут усиливать антигипертензивный эффект ряда средств для общей анестезии (см. раздел 4.4.).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Сообщалось о редких случаях нитритоидных реакций (с такими симптомами, как гиперемия кожи лица, тошнота, рвота, артериальная гипотензия) у пациентов на фоне одновременного применения ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и инъекционного препарата золота (ауротиомалат натрия).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД не рекомендуется 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 беременности). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызвать гиповолемию у матери, а также 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

В настоящий момент нет убедительных эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в I триместре беременности, однако некоторое увеличение риска нарушений развития плода исключить нельзя. Пациенткам, планирующим беременность, следует отменить лекарственный препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности, если только терапия ингибиторами АПФ не является необходимой. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.

Известно, что терапия ингибиторами АПФ во II и III триместрах беременности оказывает фетотоксическое действие на плод у человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и токсическое действие на новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ со II триместра беременности, рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек.

Младенцы, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны быть тщательно обследованы на предмет артериальной гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Лактация

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД не рекомендуется в период грудного вскармливания.

Индапамид

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его метаболитов с грудным молоком.

У новорожденного может развиться гиперчувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия.

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

Индапамид близок по структуре к тиазидным диуретикам, применение которых вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

Индапамид не рекомендуется в период грудного вскармливания.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации о применении 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 индапамида и периндоприла

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность самок и самцов крыс. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Оба действующих вещества, как по отдельности, так и в комбинации индапамид + периндоприл, не оказывают влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У некоторых пациентов особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением АД. Вследствие этого способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 4 % пациентов на фоне применения комбинации индапамид + периндоприл (1,25 мг + 5 мг) было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л).

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, нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазм мышц и астения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, наблюдавшихся во время клинических исследований и/или при пострегистрационном наблюдении, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Индапамид	**Периндоприл**
Инфекции и инвазии	Ринит	-	Очень редко
Нарушения со стороны крови 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (реакции, в основном кожные, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	Часто	-
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4. и 4.5.)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4.)	Нечасто	Нечасто*
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Гипокалиемия (см. раздел 4.4.)	Часто	-
	Гипохлоремия	Редко	-
	Гипомагниемия	Редко	-
Психические нарушения	Лабильность настроения	-	Нечасто
	Нарушение сна	-	Нечасто
	Депрессия	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто
	Парестезия	Редко	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Дисгевзия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3. и 4.4.)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Частота неизвестна	Часто
	Миопия (см. раздел 4.4.)	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	Частота неизвестна	-
	Острая закрытоугольная глаукома	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Редко	Часто
	Звон/шум в ушах	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда,	-	Очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)		
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно со смертельным исходом) (см. разделы 4.4. и 4.5.)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия и связанные с этим симптомы (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Часто
	Васкулит	-	Нечасто*
	Приливы	-	Редко
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4.)	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	-	Часто
	Запор	Редко	Часто
	Диарея	-	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Тошнота	Редко	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со	Гепатит (см. раздел 4.4.)	Частота	Очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

стороны печени и желчевыводящих путей		неизвестна	
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	-	Часто
	Кожная сыпь	-	Часто
	Макулопапулезная сыпь	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто
	Ангионевротический отек (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	Редко*
	Мультиформная эритема	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Спазм мышц	Частота неизвестна	Часто
	Возможно ухудшение уже имеющейся системной красной волчанки	Частота неизвестна	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	Частота неизвестна	Нечасто*
	Мышечная слабость	Частота неизвестна	-
	Рабдомиолиз	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Очень редко	Нечасто
	Анурия/олигурия	-	Редко*
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	-	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*
	Общее недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Редко	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	Нечасто*
	Гипербилирубинемия	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Повышение концентрации глюкозы в крови	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Частота неизвестна	-
	Удлинение интервала QT на	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	ЭКГ (см. разделы 4.5. и 4.4.)		
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*

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

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе исследования II и III фаз по сравнению индапамида в дозах 1,5 мг и 2,5 мг анализ содержания калия в плазме крови выявил дозозависимое действие индапамида:

- индапамид, 1,5 мг: содержание калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л отмечали у 10 % пациентов, а < 3,2 ммоль/л – у 4 % пациентов через 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение содержания калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л;
- индапамид, 2,5 мг: содержание калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л отмечали у 25 % пациентов, а < 3,2 ммоль/л – у 10 % пациентов через 4–6 недель лечения. Спустя 12 недель лечения средняя степень снижения содержания калия в плазме крови составила 0,41 ммоль/л.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятным симптомом передозировки является артериальная гипотензия, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

спутанностью сознания, олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение

Первые меры, которые необходимо предпринять, состоят в быстром выведении принятого препарата: промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях специализированного центра.

В случае выраженного снижения АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами.

При необходимости может быть выполнено восполнение объема жидкости путем внутривенной инфузии изотонического солевого раствора (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия) или любым другим способом восполнения объема жидкости. Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел 5.2.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ и диуретики

Код АТХ: С09ВА04

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД представляет собой комбинацию периндоприла аргинина и индапамида. Фармакологические свойства препарата сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

Механизм действия

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД

Комбинация индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов с индольным кольцом, 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 АД.

Периндоприл

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и стимулирует 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 ХСН было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Фармакодинамические эффекты

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД 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 часов. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП, триглицериды).

Доказано влияние применения комбинации индапамида и периндоприла на ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию индапамидом 0,625 мг + периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

увеличении дозы индапамида до 2,5 мг и периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина), или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе индапамид + периндоприл по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении индапамида 2,5 мг + периндоприла эрбумина 8 мг.

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

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbAlc) 7,5 %, АД 145/81 мм рт ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации индапамид + периндоприл на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии для гликемического контроля, так и к стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbAlc < 6,5 %).

У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приема внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %).

После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию комбинацией индапамид + периндоприл, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (глибенкламид с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сутки или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %.

Преимущества антигипертензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

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 степень 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 в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. Снижение систолического и диастолического АД наблюдали в положении «лежа» и «стоя».

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

Клиническая эффективность и безопасность

Двойная блокада РААС

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных 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 АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от 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 реакции и серьезные нежелательные реакции особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети

Отсутствуют данные о применении комбинации индапамид + периндоприл у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Препарат Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД

Одновременное применение индапамида и периндоприла не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с их раздельным применением.

Индапамид

Абсорбция

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час после приема препарата внутрь.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 79 %.

Биотрансформация и элиминация

Период полувыведения (T½) составляет 14–24 часа (в среднем 18 часов). Повторное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

применение препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика не изменяется.

Периндоприл

Абсорбция и биодоступность

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. T½ периндоприла составляет 1 час. Биодоступность составляет 65–70 %.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, зависит от концентрации периндоприла в плазме крови и составляет около 20 %.

Биотрансформация

Периндоприл представляет собой пролекарство. 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3–4 часов.

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками, и конечный T½ свободной фракции составляет около 17 часов, в результате чего равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Линейность (нелинейность)

Была продемонстрирована линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Выведение периндоприлата снижается у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек желательно корректировать дозу в зависимости от степени нарушения (клиренса креатинина).

Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз печени

Фармакокинетика периндоприла у пациентов с циррозом печени носит измененный характер: печеночный клиренс исходной молекулы снижен в два раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Комбинация индапамида и периндоприла обладает несколько большей токсичностью, чем ее компоненты. Почечные проявления, по-видимому, не усиливаются у крыс. Однако комбинация вызывает желудочно-кишечную токсичность у собак, а токсическое воздействие на беременных самок, по-видимому, усиливается у крыс (по сравнению с периндоприлом) без тератогенного эффекта.

Тем не менее, эти нежелательные реакции проявляются при уровнях доз, значительно превышающих используемые терапевтические дозы.

Доклинические исследования, проведенные отдельно с периндоприлом и индапамидом, не выявили генотоксического или канцерогенного потенциала. Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксичного или тератогенного действия, влияние на фертильность отсутствовало.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Интрагранулят

Кальция хлорида гексагидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Экстрагранулят

Крахмал прежелатинизированный

Натрия гидрокарбонат

Кремния диоксид коллоидный гидратированный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая силикатизированная:

Целлюлоза микрокристаллическая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Кремния диоксид коллоидный безводный

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальном блистере для защиты от света. Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

ТАД Фарма ГмбХ, Хайнц-Ломанн-Штрассе 5, 27472 Куксхафен

Тел.: +49 (4721) 606-0

Факс: +49 (4721) 606-333

Адрес эл. почты: info@tad.de

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.03.2025 № 6681
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 5 апреля 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Индапамид + Периндоприла аргинин - ТАД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.