

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Индапамид/Периндоприл-Тева, 0,625 мг+2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Индапамид/Периндоприл-Тева, 1,25 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид, периндоприла тозилат.

Индапамид/Периндоприл-Тева, 0,625 мг+2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 0,625 мг индапамида и 2,50 мг периндоприла тозилата (что соответствует периндоприлу 1,7 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Индапамид/Периндоприл-Тева, 1,25 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1,25 мг индапамида и 5,00 мг периндоприла тозилата (что соответствует периндоприлу 3,4 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Индапамид/Периндоприл-Тева, 0,625 мг + 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсулообразные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с разделительной риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Индапамид/Периндоприл-Тева, 1,25 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсулообразные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с разделительной риской и гравировкой «Р», «I» на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена для разламывания таблетки, для деления таблетки на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых пациентов.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эссенциальная гипертензия

По 1 таблетке 1 раз в сутки.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов.

В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом 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 от сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуется начинать терапию с комбинации индапамид/периндоприл в дозе 0,625 мг/2,5 мг 1 раз в сутки. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы - по 1 таблетке в дозировке 1,25 мг/5 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин). Для пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30 - 60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав препарата.

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

Печеночная недостаточность

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2). При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции дозы не

требуется.

Дети и подростки

Препарат не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутрь.

Препарат (таблетку) принимают предпочтительно утром, перед приемом пищи, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), производным сульфонида, вспомогательным веществам, входящим в состав препарата (см. раздел 6.1).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема других ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и период грудного вскармливания (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 м² площади поверхности тела) (см. разделы 5.1 и 4.5).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены) (см. раздел 4.2).
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Гипокалиемия.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Одновременное применение с антиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки.

- Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Индапамид/Периндоприл-Тева не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.
- Наличие лактазной недостаточности, галактоземии или синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общее для периндоприла и индапамида

Применение лекарственного препарата Индапамид/Периндоприл-Тева не сопровождается существенным снижением частоты нежелательных реакций (НР), 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, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить увеличение частоты развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Препараты лития

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

Нарушение функции почек

Терапия противопоказана пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3). 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 концентрации калия и креатинина в 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.

Лекарственный препарат Индапамид/Периндоприл-Тева не рекомендован к применению в случае двустороннего стеноза почечных артерий или в случае единственной функционирующей почки.

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 плазмы крови.

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

Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы, либо применять только один из препаратов.

Содержание калия

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

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии (см. раздел 4.3). 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

Концентрация ионов натрия в плазме крови

Концентрацию ионов натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Снижение концентрации ионов

натрия 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 4.8 и 4.9). Лечение любыми диуретиками может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

Концентрация ионов калия в плазме крови

При терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками основной риск заключается в снижении концентрации калия в плазме крови и развитии гипокалиемии. (см. раздел 4.3). Необходимо предупреждать риск снижения концентрации ионов калия (менее 3,4 ммоль/л) у 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 сердечного ритма.

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

Гипокалиемия, 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 ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция.

Концентрация 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. Выраженное повышение концентрации ионов кальция может быть связано с не диагностированным гиперпаратиреозом. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Концентрация глюкозы в крови

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно, когда концентрация ионов калия низкая.

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

У пожилых пациентов концентрация креатинина в плазме крови должна оцениваться с учетом возраста, веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

Клиренс креатинина (КК) = (140 - возраст) × вес / 0,814 × концентрация креатинина в плазме, где: возраст в годах, вес в кг, концентрация креатинина в плазме крови в мкмоль/л.

Формула подходит для мужчин пожилого возраста; для женщин пожилого возраста следует умножить полученный 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 концентрации 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 (индапамид), которое может давать положительный результат при проведении допинг-теста.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать развитие идиосинкразической реакции, приводящей к хориоидальному выпоту с нарушением поля зрения, временной миопии и острой закрытоугольной глаукоме (см. раздел 4.3). Симптомы включают в себя: внезапное снижение зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлортиазидом. 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 немедленное терапевтическое или хирургическое лечение. К факторам риска, которые могут привести к развитию острой закрытоугольной глаукомы, можно отнести аллергию на сульфонамид или пенициллин.

Периндоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность) при совместном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 5.1, 4.5). Если двойная блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим наблюдением специалиста 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 совместное 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 4.8 и 4.5).

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 лечения, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких 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 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 комбинацией индапамид/периндоприл, ее следует начинать с низких доз в условиях стационара под контролем функции почек и уровня калия, 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. разделы 4.3, 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.

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.

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное 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 ч после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 ч после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.5). При совместном применении ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5). У пациентов, получающих терапию периндоприлом, перед началом лечения ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза.

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

При совместном применении с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) повышается риск развития ангионевротического отека

(например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением функции дыхания) (см. раздел 4.5).

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических 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 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 липопротеинов низкой плотности

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением 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 (см. раздел 4.3). 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 системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», 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 отеком и асцитом. 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 увеличивать дозу.

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

Пациенты с артериальной гипертензией с 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) лечение должно начинаться с минимальных доз и проходить под постоянным врачебным контролем.

Уровни гликемии должны тщательно контролироваться у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших пероральные сахароснижающие 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 ренина.

Хирургическое вмешательство/анестезия

Применение ингибиторов АПФ может привести к гипотензии, особенно при совместном 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

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 ситуационным наблюдением врача (см. разделы 4.3, 4.8).

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность (см. раздел 4.3), ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности (см. раздел 4.3), метаболический ацидоз, совместное 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 концентрации калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как комбинация сульфаметоксазол + триметоприм, другие ингибиторы АПФ, АРА II, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (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 необходимо совместное применение указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

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.

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия); терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сопутствующая терапия препаратами лития; препаратами золота, НПВП, баклофеном, кортикостероидами; препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, лекарственными препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», кроме антиаритмических лекарственных средств (см. раздел 4.3); угнетение костномозгового кроветворения; сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ); стенокардия; цереброваскулярные заболевания; реноваскулярная гипертензия; сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (IV функционального класса по классификации NYHA); печеночная недостаточность; гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом); лабильность АД; пожилой возраст; проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или 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, сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме; гиперкалиемию; гипонатриемию; отягощенный аллергологический анамнез.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, общим дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы не должны принимать этот

препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействий

Общее для периндоприла и индапамида

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития

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

Лекарственные препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен

Усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, и, при необходимости, корректировать дозы антигипертензивных препаратов.

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

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

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

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

- антиаритмические лекарственные препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, дронедаарон);
- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, 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 группы азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомаларийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагрелид);
- противорвотные средства (ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (цизаприд, домперидон);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие: пентамидин, дифеманил, винкамин при внутривенном введении, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

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

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 совместном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Аллопуринол

При совместном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

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 применения диуретиков, особенно «петлевых», при совместном 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 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 совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений 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 5.1, 4.3 и 4.4).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и лекарственные препараты, содержащие ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм). Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Совместное применение противопоказано

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная 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 ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Совместное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как подавление активности неприлизина на фоне совместного применения ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее чем через 36 ч после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее чем через 36 ч после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.4).

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Алискирен, и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² 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 единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4).

Эстрамустин

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

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

При совместном применении с калийсберегающими диуретиками может повышаться риск развития гиперкалиемии (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, совместное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны далее по тексту (см. в подразделе «Сочетание препаратов, требующее особого внимания»).

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм)

При совместном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол+триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, пероральные сахароснижающие 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 совместной 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 АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийсберегающего 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 ХСН 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 нарушения функции почек.

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

Рацекадотрил

На фоне приема ингибиторов АПФ (в т.ч. периндоприла) может наблюдаться развитие ангионевротического отека. Этот риск может повышаться при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным препаратом, применяемым для лечения острой диареи).

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

При совместном применении с ингибиторами mTOR повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

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

Сочетание препаратов, требующее внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры

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

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды и прокаинамид

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

Средства для анестезии

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

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

При совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV) под действием глиптина.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Индапамид/Периндоприл-Тева противопоказано при беременности. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

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 редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала препарат Индапамид/Периндоприл-Тева во время II или III триместров беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применение 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 оксификации 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.

Период грудного вскармливания

Препарат Индапамид/Периндоприл-Тева противопоказан в период грудного вскармливания.

Индапамид

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

В настоящий момент не установлено, выделяется 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

Общая информация для периндоприла и индапамида

Изучение репродуктивной токсичности показало отсутствие влияния на фертильность у крыс обоих полов. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

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

Ни индапамид, ни периндоприл, как в монотерапии, так и в комбинации друг с другом, не оказывают отрицательного влияния на концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. Тем не менее, у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или в комбинации с другими гипотензивными препаратами, могут возникать эпизоды выраженного или резкого снижения АД, головокружение, что может снизить способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций (НР)

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)):

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна: отдельные сообщения о следующих НР (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»). В каждой частотной группе НР расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 1

MedDRA классы и системы органов	Побочное действие	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
Инфекционные и паразитарные нарушения	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
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности (в основном дерматологические реакции, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и бронхообструктивным реакциям)	Часто	-
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	-	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна	Нечасто*
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Снижение содержания калия и гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна	-
Нарушения психики	Лабильность настроения	-	Нечасто
	Нарушение сна	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Очень редко
	Депрессия	-	Нечасто
	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто
	Парестезия	Редко	Часто
	Дисгевзия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения		

Нарушения со стороны нервной системы	АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4)		Очень редко
	Возможное развитие печеночной энцефалопатии у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3 и 4.4)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Частота неизвестна	Часто
	Миопия	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Редко	Часто
	Звон 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, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом) (см. разделы 4.5 и 4.4)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и связанные с этим симптомы (см. раздел 4.4)	Очень редко	Часто
	Васкулит	-	Нечасто*
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
	Гиперемия	-	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Кашель (см. раздел 4.4.)	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто

грудной клетки и средостения	Эозинофильная пневмония		Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	-	Часто
	Обострение псориаза	-	Редко*
	Кожная сыпь	-	Часто
	Макулопапулезная сыпь	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4)	Очень редко	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*
	Пемфигиоид	-	Нечасто*
	Многоформная эритема	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Спазмы мышц	-	Часто
	Возможное обострение уже имеющейся системной красной волчанки	Частота неизвестна	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	-	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Редко
	Анурия/олигурия	-	Редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	-	Нечасто
	Астения	-	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*

Общие расстройства и симптомы	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Редко	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	-	Очень редко
	Повышение уровня глюкозы в крови	Частота неизвестна	-
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	Частота неизвестна	-
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4 и 4.5)	Частота неизвестна	-
Травмы, отравления, осложнения после вмешательств	Падения	-	Нечасто*

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

Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) при совместном применении с другими ингибиторами АПФ. СНСАДГ по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

220037 г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (ЦЭИЗ)

Телефон: +375-17-231-85-14

Факс: +375-17-252-53-58

Эл.почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, тошнота, рвота, мышечные судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия, переходящая в анурию (снижение ОЦК), нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия).

Лечение

Промывание желудка и/или применение активированного угля, восстановление водно-электролитного баланса. При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» с приподнятыми вверх ногами, при необходимости провести мероприятия, направленные на восполнение ОЦК (например, внутривенное (в/в) введение 0,9 % раствора натрия хлорида). Периндоприлат может быть удален из организма с помощью диализа.

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: C09BA04

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Индапамид/Периндоприл-Тева, комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий периндоприл, ангиотензинпревращающего фермента ингибитор и индапамид, тиазидоподобный диуретик. Синергичное действие периндоприла и индапамида определяет фармакологические свойства препарата.

Индапамид

По химическому строению относится к группе сульфонамидов, а по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почечных канальцев, повышая выделение почками натрия, хлора и, в меньшей степени, калия и магния, усиливая диурез и снижая АД.

Периндоприл

Ингибитор АПФ, механизм действия которого связан с торможением активности АПФ, приводящим к уменьшению образования ангиотензина II, обладающего сосудосуживающим действием, а также разрушающего брадикинин, обладающий сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл снижает секрецию альдостерона, повышает активность ренина в плазме крови по принципу обратной связи; 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 солей и жидкости или развитием рефлексной тахикардии.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту - периндоприлату. Другие его метаболиты не активны.

Периндоприл нормализует работу сердца, способствуя расширению вен (снижение преднагрузки) за счет изменения метаболизма простагландинов и уменьшения ОПСС (снижение постнагрузки).

При ХСН периндоприл снижает давление наполнения в левом и правом желудочках сердца, снижает ОПСС, повышает сердечный выброс и увеличивает сердечный индекс, повышает периферический кровоток в мышцах.

Антигипертензивное действие

Комбинация индапамид/периндоприл оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на диастолическое, так и на систолическое АД в положении «стоя» и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 часов. Стабильный терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала лечения и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены». Кроме того, комбинация индапамид/периндоприл уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин-липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерин-липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды).

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели - возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м², гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.)

изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии для гликемического контроля, так и к стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %). При этом у 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % - макро- и макрососудистые осложнения, у 27 % - микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию. В качестве сопутствующей терапии пациенты получали гипотензивные средства (75 %), а также гиполипидемические средства (28 %) и антиагрегантные средства (47 %).

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

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 года, 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 макрососудистых осложнений. Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных макрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %. Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Индапамид

При монотерапии оказывает антигипертензивное действие в течение 24 часов в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие. Индапамид улучшает эластичность крупных артерий, снижает ОПСС, уменьшает ГЛЖ. Повышение дозы индапамида не влечет за собой увеличение антигипертензивного эффекта, но увеличивает риск развития нежелательных явлений.

Индапамид не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП, триглицериды) и углеводный обмен.

Периндоприл

Эффективен при терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. Антигипертензивное действие достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема и продолжается в течение 24 часов. Через 24 часа после приема периндоприла наблюдается отчетливое (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ. Периндоприл

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

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных сосудов и структуры сосудистой стенки мелких артерий. А также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Сопутствующее применение тиазидных диуретиков усиливает антигипертензивный эффект периндоприла.

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.

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 ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления прямого ингибитора ренина – препарата алискирен 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не изменяет фармакокинетические характеристики этих препаратов по сравнению с их отдельным приемом.

Индапамид

Быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) индапамида достигается через 1 час. Связывание с белками плазмы крови 79 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 14-24 часа (в среднем 18 часов). Повторный прием индапамида не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном почками (70 %) и через кишечник (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика индапамида не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Периндоприл

После приема внутрь быстро всасывается в ЖКТ и достигает максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) в течение 1 часа. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. $C_{\max}$ периндоприлата достигается через 3-4 часа.

Прием периндоприла во время приема пищи сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно снижается его биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать 1 раз в сутки, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. Объем распределения свободного периндоприлата составляет 0,2 л/кг. Связь с белками плазмы крови незначительная, связь периндоприлата, главным образом с АПФ, менее 20 % и зависит от его концентрации.

Периндоприл выводится почками. «Эффективный» период полувыведения ($T_{1/2}$) свободной фракции составляет около 17 часов, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Выведение периндоприла замедляется в пожилом возрасте и у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени «печеночный» клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза, при этом общее количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и коррекция режима дозирования не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Крахмал кукурузный

Натрия гидрокарбонат

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Повидон-К30

Магния стеарат

Оболочка Опадрай II белый 85F18422

поливиниловый спирт частично гидролизированный

титана диоксид (E171)

макрогол-3350 (полиэтиленгликоль-3350)

тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток в белый полипропиленовый контейнер с крышкой из полиэтилена низкой плотности (LDPE) с осушающей вставкой, снабженной ограничителем из полиэтилена низкой плотности (LDPE) с контролем первого вскрытия.

1 контейнер вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,
124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»,
115054, Москва, ул. Валовая, 35,
тел.: +7 (495) 644 22 34,
факс: +7 (495) 644 22 35
info@teva.ru

Республика Беларусь

Представительство ООО Actavis International Limited (Республика Мальта) в Республике Беларусь
220030 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 2-ой этаж, офисы 132, 135.
Тел. +375 17 388 68 17
Info.Belarus@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002249)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Индапамид/Периндоприл-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>