

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

Индапамид + Периндоприл, 0,625 мг + 2 мг, таблетки.

Индапамид + Периндоприл, 1,25 мг + 4 мг, таблетки.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующие вещества: индапамид + периндоприл.

Индапамид + Периндоприл, 0,625 мг + 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 0,625 мг индапамида и 2 мг периндоприла (в виде эрбумина).

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

Индапамид + Периндоприл, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1,25 мг индапамида и 4 мг периндоприла (в виде эрбумина).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

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

Препарат Индапамид + Периндоприл показан к применению у взрослых.

Препарат Индапамид + Периндоприл предназначен:

- для лечения эссенциальной гипертензии;
- 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.

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

#### *Эссенциальная гипертензия*

По 1 таблетке лекарственного препарата Индапамид + Периндоприл 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 Индапамид + Периндоприл сразу после монотерапии.

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.

*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 + 2 мг 1 раз в сутки. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы – по 1 таблетке индапамид + периндоприл 1,25 мг + 4 мг 1 раз в сутки.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл 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 лекарственного препарата Индапамид + Периндоприл.

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.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

## Дети

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл противопоказан 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 проглатывать целиком, запивая водой.

## **4.3. Противопоказания**

### Индапамид

- гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонидам;
- 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 ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- беременность (см. раздел 4.6);
- совместное 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<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы 4.5 и 5.1);
- совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4);
- совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Препарат Индапамид + Периндоприл 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).

#### Индапамид + Периндоприл

- гиперчувствительность к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также 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, иммунодепрессантов или прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами алискирена у пациентов без сахарного диабета или нарушения 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 вызвать удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), сердечными гликозидами, лекарственными препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием 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; 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, гиперкалиемия, гипонатриемия, отягощенный аллергологический анамнез, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

#### Общее для индапамида и периндоприла

Применение лекарственного препарата Индапамид + Периндоприл не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, 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 увеличения частоты развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

#### *Препараты лития*

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

#### *Нарушение функции почек*

Терапия лекарственным препаратом Индапамид + Периндоприл 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 лекарственным препаратом Индапамид + Периндоприл следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо применять только один из препаратов.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке 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 хронической сердечной недостаточностью или исходной почечной недостаточностью, в том числе, при стенозе почечной артерии.

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл 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 (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии). Поэтому при наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения

содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо только один из препаратов.

#### *Содержание калия*

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других гипотензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

#### Индапамид

##### *Печеночная энцефалопатия*

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

##### *Фоточувствительность*

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

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

Необходимо предупреждать риск снижения концентрации ионов калия (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов (как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию), пациентов с циррозом печени (с отеками и асцитом), ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

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

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, 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. Гипокалиемия, связанная с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентна к лечению до тех пор, пока уровень магния в сыворотке крови не будет скорректирован.

#### Концентрация ионов кальция в плазме крови

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

#### Уровень магния в плазме крови

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



### *Концентрация глюкозы в плазме крови*

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

### *Мочевая кислота*

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

### *Диуретические средства и функция почек*

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

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

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

где: возраст – возраст пациента в годах; вес – масса тела в кг; концентрация креатинина – 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 диуретиками у пациентов из-за гиповолемии (вследствие выведения воды и ионов натрия) может наблюдаться временное снижение СКФ и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с нормальной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

### *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 и их производные могут вызвать развитие идиосинкразической реакции, приводящей к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, преходящей миопии и острой вторичной закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах с острым началом и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. В первую очередь терапия заключается в максимально быстрой отмене препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или



хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

### Периндоприл

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушении функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). 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 антагонистами рецепторов 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 назначение 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, 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 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 концентрации 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. раздел 4.8). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием лекарственного препарата Индапамид + Периндоприл должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то он обычно проходит самостоятельно, хотя в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные 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 или 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 отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности фермента C1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. 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 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).

*Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), ингибиторы неприлизина и глиптины*

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, видаглиптином) 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, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, видаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

*Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации*

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

десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы).

Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации.

#### *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 использованием 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.

#### *Дети*

Эффективность и переносимость периндоприла у детей и подростков в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами не установлены.

*Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями 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, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

Применение ингибиторов 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 и в течение первых двух недель терапии. В редких случаях эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях рекомендуется возобновлять терапию в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

#### *Пожилый возраст*

Перед началом приема периндоприла необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК 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 ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз препарата.

#### *Сердечная недостаточность/тяжелая сердечная недостаточность*

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA) лечение лекарственным препаратом Индапамид + Периндоприл не показано, т.к. терапия должна начинаться с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибитор АПФ следует добавлять к терапии 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.

Необходимо тщательно контролировать гликемию 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 явно менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

### *Хирургическое вмешательство/анестезия*

Применение ингибиторов АПФ может привести к артериальной 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.

Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

### *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 развивается фульминантный некроз 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 обратиться к врачу (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. Эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. 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, 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 содержания калия в плазме крови (например, гепарины, котримоксазол, [также известный как комбинация сульфаметоксазол + триметоприм], другие ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота



(3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм), и особенно антагонистов альдостерона или АРА II.

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. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке и функцию почек.

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

#### Вспомогательные вещества

Препарат Индапамид + Периндоприл содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Общее для периндоприла и индапамида

*Совместное 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. В случае проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел 4.4).

*Совместное применение требует особой осторожности*

#### Баклофен

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

#### НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ( $\geq 3$ г/сутки)

При совместном применении ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы 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.

*Совместное применение требует внимания*

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики)

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

Индапамид

*Совместное применение требует особой осторожности*

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные 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, цiproфлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин); ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);

- противомалярийные 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 (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 (внутривенно), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект).

Необходим контроль содержания ионов калия в плазме крови, и, если требуется, его коррекция; при этом особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

#### Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и/или гипомagneмия может спровоцировать усиление токсических эффектов сердечных гликозидов. Рекомендуется контролировать содержание калия и магния в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

#### Аллопуринол

При совместном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

*Совместное применение требует внимания*

#### Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Такое сочетание обоснованно применяется у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо одновременное применение индапамида и указанных выше калийсберегающих диуретиков, следует проводить

контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена.

#### Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно «петлевых», повышает риск развития индуцированного метформином 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 средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

#### Соли кальция

При одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции кальция почками.

#### Циклоспорин, такролимус

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

#### Кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении)

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

#### Периндоприл

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение 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

Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск 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).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

#### *Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию*

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих комбинацию индапамид + периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия.

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и лекарственные препараты, содержащие ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует подобно калийсберегающему диуретику, как амилорид. Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. Поэтому совместное применение препарата Индапамид + Периндоприл с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если показано совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

*Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3)*

#### Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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 антагонистами рецепторов ангиотензина

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II (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 применения другого класса антигипертензивных препаратов.

*Совместное применение не рекомендуется*

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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 одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием 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

Одновременное применение может привести к повышению риска развития побочных эффектов, 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 хронической сердечной недостаточности описаны далее по тексту (см. в пункте «Совместное применение требует особой осторожности»).

*Совместное применение требует особой осторожности*

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 одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

#### Калийнесберегающие диуретики

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

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

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

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

#### Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При терапии хронической сердечной недостаточности II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$  и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

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

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

#### Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

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

ангионевротического отека.

*Совместное применение требует внимания*

Гипотензивные средства и вазодилататоры

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

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, кортикостероиды для системного применения 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

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**

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл 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 исходов беременности). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического воздействия



на репродуктивную функцию.

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

#### *Периндоприл*

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.

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 ossификации костей черепа) и токсическое действие на новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

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

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

#### Лактация

Лекарственный препарат Индапамид + Периндоприл 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 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 не рекомендуется в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

### *Периндоприл*

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

### Фертильность

#### *Общее для периндоприла и индапамида*

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

## **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 автомобилем или другими 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 транспортными средствами или другими механизмами может быть нарушена.

## **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 6 % пациентов на фоне применения комбинированного препарата, содержащего периндоприл и индапамид, было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия менее 3,4 ммоль/л).

Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись:

- для индапамида: гипокалиемия, 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, зуд, кожная сыпь, спазм мышц и астения.

### Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ( $\geq$

1/10); *часто* ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); *редко* ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10000$ ); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

| Системно-органный класс                                   | Нежелательная реакция                                                                                                          | Частота     |             |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                                           |                                                                                                                                | Индапамид   | Периндоприл |
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                 | Ринит                                                                                                                          | -           | Очень редко |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> | 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 |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>              | Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)                                                                                               | Очень редко | Очень редко |
|                                                           | Гиперчувствительность (в основном кожные реакции, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям) | Часто       | -           |
| <i>Эндокринные нарушения</i>                              | Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)                                                              | -           | Редко       |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                    | Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)                                                                                           | -           | Нечасто*    |
|                                                           | Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)                                                                 | -           | Нечасто*    |
|                                                           | Гипонатриемия (см. раздел 4.4)                                                                                                 | Нечасто     | Нечасто*    |

|                                             |                                                                                                            |                    |             |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|
|                                             | Гиперкальциемия                                                                                            | Очень редко        | -           |
|                                             | Гипохлоремия                                                                                               | Редко              | -           |
|                                             | Гипомагниемия                                                                                              | Редко              | -           |
|                                             | Гипокалиемия                                                                                               | Часто              | -           |
| <i>Психические нарушения</i>                | Лабильность настроения                                                                                     | -                  | Нечасто     |
|                                             | Депрессия                                                                                                  | -                  | Нечасто*    |
|                                             | Нарушение сна                                                                                              | -                  | Нечасто     |
|                                             | Спутанность сознания                                                                                       | -                  | Очень редко |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | Головокружение                                                                                             | -                  | Часто       |
|                                             | Головная боль                                                                                              | Редко              | Часто       |
|                                             | Парестезия                                                                                                 | Редко              | Часто       |
|                                             | 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 |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>   | Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3 и 4.4)                 | Частота неизвестна | -           |
|                                             | Нарушения зрения                                                                                           | Частота неизвестна | Часто       |
|                                             | Миопия (см. раздел 4.4)                                                                                    | Частота неизвестна | -           |
|                                             | Нечеткость зрения                                                                                          | Частота неизвестна | -           |
|                                             | Острая закрытоугольная глаукома                                                                            | Частота неизвестна | -           |
|                                             | Хориоидальный выпот                                                                                        | Частота            | -           |

|                                                                                       |                                                                                                                      |                    |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                       |                                                                                                                      | неизвестна         |                    |
| <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>                                  | Вертиго                                                                                                              | Редко              | Часто              |
|                                                                                       | Звон в ушах                                                                                                          | -                  | Часто              |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    | 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 со смертельным исходом) (см. разделы 4.4 и 4.5)          | Частота неизвестна | -                  |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   | Артериальная гипотензия и связанные с этим симптомы (см. раздел 4.4)                                                 | Очень редко        | Часто              |
|                                                                                       | Васкулит                                                                                                             | -                  | Нечасто*           |
|                                                                                       | Приливы                                                                                                              | -                  | Редко*             |
|                                                                                       | Синдром Рейно                                                                                                        | -                  | Частота неизвестна |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Кашель (см. раздел 4.4)                                                                                              | -                  | Часто              |
|                                                                                       | Одышка                                                                                                               | -                  | Часто              |
|                                                                                       | Бронхоспазм                                                                                                          | -                  | Нечасто            |
|                                                                                       | Эозинофильная пневмония                                                                                              | -                  | Очень редко        |

|                                                           |                                          |                    |             |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|-------------|
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                       | 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 |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> | Гепатит (см. раздел 4.4)                 | Частота неизвестна | Очень редко |
|                                                           | Нарушение функции печени                 | Очень редко        | -           |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>       | 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*      |
|                                                           | Многоформная эритема                     | -                  | Очень редко |
|                                                           | Токсический эпидермальный некролиз       | Очень редко        | -           |
|                                                           | Синдром Стивенса-Джонсона                | Очень редко        | -           |
| <i>Нарушения со стороны мышечной,</i>                     | Спазм мышц                               | Частота неизвестна | Часто       |
|                                                           | Возможно ухудшение уже имеющейся         | Частота неизвестна | -           |

|                                                                     |                                                     |                    |             |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------|-------------|
| <i>скелетной и соединительной ткани</i>                             | системной красной волчанки                          |                    |             |
|                                                                     | Артралгия                                           | -                  | Нечасто*    |
|                                                                     | Миалгия                                             | Частота неизвестна | Нечасто*    |
|                                                                     | Мышечная слабость                                   | Частота неизвестна | -           |
|                                                                     | Рабдомиолиз                                         | Частота неизвестна | -           |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>             | Почечная недостаточность                            | Очень редко        | Нечасто     |
|                                                                     | Острая почечная недостаточность                     | -                  | Редко       |
|                                                                     | Анурия/олигурия                                     | -                  | Редко*      |
| <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i> | Эректильная дисфункция                              | Нечасто            | Нечасто     |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                   | Астения                                             | -                  | Часто       |
|                                                                     | Боль в грудной клетке                               | -                  | Нечасто*    |
|                                                                     | Недомогание                                         | -                  | Нечасто*    |
|                                                                     | Периферические отеки                                | -                  | Нечасто*    |
|                                                                     | Лихорадка                                           | -                  | Нечасто*    |
|                                                                     | Повышенная утомляемость                             | Редко              | -           |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>                       | Повышение концентрации мочевины в крови             | -                  | Нечасто*    |
|                                                                     | Повышение концентрации креатинина в крови           | -                  | Нечасто*    |
|                                                                     | Гипербилирубинемия                                  | -                  | Редко       |
|                                                                     | Повышение активности «печеночных» ферментов         | Частота неизвестна | Редко       |
|                                                                     | Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4) | -                  | Очень редко |
|                                                                     | Повышение концентрации                              | Частота            | -           |



|                                            |                                                       |                    |          |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|----------|
|                                            | глюкозы в крови                                       | неизвестна         |          |
|                                            | Повышение концентрации мочевой кислоты в крови        | Частота неизвестна | -        |
|                                            | Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4 и 4.5) | Частота неизвестна | -        |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | Падения                                               | -                  | Нечасто* |

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

#### Описание отдельных нежелательных реакций

Во время исследований II и III фазы, сравнивающих индапамид в дозировке 1,5 и 2,5 мг по концентрации калия в плазме крови, был установлен дозозависимый эффект индапамида:

- индапамид 1,5 мг: концентрация калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов, < 3,2 ммоль/л – у 4 % пациентов после 4-6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л;
- индапамид 2,5 мг: концентрация калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л наблюдалась у 25 % пациентов, < 3,2 ммоль/л – у 10 % пациентов после 4-6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составило 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

## 4.9. Передозировка

### Симптомы

Наиболее вероятным симптомом передозировки является артериальная гипотензия, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

### Лечение

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.

При значительном снижении 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, активный метаболит 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: C09BA04

Препарат является комбинированным, содержащим индапамид и периндоприла эрбумин. Фармакологические свойства лекарственного препарата сочетают в себе отдельные свойства каждого из его компонентов.

### Механизм действия

Комбинация индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

### *Индапамид*

Индапамид относится к группе сульфонамидов, 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*

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

В результате периндоприл:

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

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

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

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

### Фармакодинамические эффекты

#### *Антигипертензивное действие*

#### Комбинация индапамида и периндоприла

Лекарственный препарат 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».

Лекарственный препарат 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 периндоприла и индапамида 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 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 периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м<sup>2</sup>, гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 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 HbA1c < 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 периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (лекарственный препарат гликлазида 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: 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 гипотензивной 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 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.

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.

Совместное применение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска 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.

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 антагонистами рецепторов ангиотензина 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 явления и серьезные нежелательные явления 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**

Совместное применение периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с отдельным приемом этих средств.

#### Индапамид

##### *Абсорбция*

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) индапамида в плазме крови наблюдается через 1 час после приема внутрь.

##### *Распределение*

Связь с белками плазмы крови составляет 79 %.

### *Биотрансформация и элиминация*

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 14–24 часа (в среднем 18 часов). Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном с мочой (70 % от введенной дозы) и калом (22 %) в форме неактивных метаболитов.

### *Особые группы пациентов*

#### Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика индапамида не изменяется.

#### Периндоприл

##### *Абсорбция*

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается.  $C_{\max}$  в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь.  $T_{1/2}$  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 и составляет около 20 %.

##### *Биотрансформация*

Периндоприл представляет собой пролекарство. Приблизительно 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.  $C_{\max}$  периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3–4 часов.

##### *Элиминация*

Периндоприлат выводится из организма с мочой. Конечный  $T_{1/2}$  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 пожилых пациентов, а также у пациентов с



сердечной или почечной недостаточностью.

#### Нарушение функции почек

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 изменена у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс исходной молекулы снижен в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Крахмал кукурузный

Повидон-K25

Магния стеарат

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10, 14, 25, 30, 40 или 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

### **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**

Россия

ООО «РИФ»

445351, Самарская область, г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6, помещ. 272.

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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