Склад

діючі речовини: периндоприл, індапамід;

1 таблетка містить 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду;

допоміжні речовини: кальцію хлорид, гексагідрат; лактоза, моногідрат; кросповідон; целюлоза мікрокристалічна; натрію гідрокарбонат; кремнію діоксид колоїдний водний; магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 8 мг/2,5 мг: круглі, злегка двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з насічкою з одного боку.

Фармакотерапевтична група

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Периндоприл і діуретики. Код АТХ С09В А04.

Фармакодинаміка

Ко-Пренеса® – це комбінація периндоприлу терт-бутиламінової солі, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та індапаміду, сульфонамідного діуретика. Фармакологічна дія препарату зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом.

Механізм дії

Пов’язаний із препаратом Ко-Пренеса®

Ко-Пренеса® характеризується додатковим посиленням антигіпертензивної дії обох компонентів.

Пов’язаний із периндоприлом

Периндоприл є інгібітором АПФ, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II, судинозвужувальну речовину; крім того, фермент стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз, а також стимулює розпад вазодилататорної речовини брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду.

Інгібування АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі крові (за рахунок пригнічення негативного зворотного зв’язку на вивільнення реніну) та знижує секрецію альдостерону. Периндоприл також чинить антигіпертензивну дію у пацієнтів з низьким і нормальним рівнем реніну у плазмі крові.

При постійному лікуванні це призводить до зменшення периферичного опору судин завдяки дії на судини м’язів і нирок без затримання солі та води або рефлекторної тахікардії.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти є неактивними.

Периндоприл зменшує навантаження на серце шляхом вазодилататорного ефекту на вени, який, можливо, спричинений змінами у метаболізмі простагландинів (зниження переднавантаження); шляхом зниження загального периферичного опору (зниження післянавантаження).

У дослідженнях, проведених з участю пацієнтів із серцевою недостатністю, спостерігалося зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків; зниження загального опору периферичних судин; збільшення серцевого викиду та нормалізація серцевого індексу; збільшення регіонального кровообігу у м’язах.

Значно покращуються показники тестів із фізичним навантаженням.

Пов’язаний із індапамідом

Індапамід – це похідний сульфонаміду з кільцем індолу, фармакологічно споріднений із тіазидними діуретиками. Індапамід зменшує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті. Він підвищує виділення натрію і хлору в сечу, меншою мірою – виділення калію і магнію, таким чином призводить до збільшення діурезу та антигіпертензивної дії.

Характеристика антигіпертензивної дії

Пов’язана із препаратом Ко-Пренеса®

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, незалежно від віку, препарат виявляє залежний від дози антигіпертензивний ефект на діастолічний та систолічний артеріальний тиск у положенні лежачи або стоячи.

Цей антигіпертензивний ефект триває 24 години.

Нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

У разі припинення застосування препарату ефекту відміни не виникає.

Протягом клінічних досліджень супутній прийом периндоприлу та індапаміду спричиняв антигіпертензивні ефекти синергічної природи порівняно з кожним окремим компонентом.

Вплив низькодозової комбінації Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, на серцево-судинну захворюваність та летальність не вивчали.

Пов’язана із периндоприлом

Периндоприл проявляє активність при слабкій, помірній та тяжкій артеріальній гіпертензії. Він знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Максимальний гіпотензивний ефект досягається через 4-6 годин після одноразового прийому препарату і триває протягом не менше 24 годин. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітора АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після прийому.

У пацієнтів зі зворотною реакцією стабілізація артеріального тиску відбувається у середньому протягом 1 місяця лікування і підтримується без появи тахіфілаксії.

Припинення лікування не супроводжується синдромом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості та покращує еластичність великих артерій, коригує структурні зміни в артеріях та спричиняє зменшення гіпертрофії лівого шлуночка. Додаткова терапія тіазидним діуретиком призводить до додаткового синергізму.

Комбінація інгібітора АПФ та тіазиду зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком, порівняно з одним компонентом.

Дані клінічних досліджень при подвійній блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET — дослідження за участю пацієнтів із серцево-судинним чи цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом II типу,

що супроводжується ознаками ураження органа-мішені. VA NEPHRON-D — дослідження за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Дослідження не виявили значущого сприятливого впливу для пацієнтів із захворюваннями нирок та/або серцево-судинної системи і на летальність від них, тоді як порівняно з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам із діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (дослідження аліскірену при діабеті II типу із використанням кінцевих точок серцево-судинного захворювання та захворювання нирок) — дослідження переваг лікування при додаванні аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецептора ангіотензину II пацієнтів із цукровим діабетом II типу та/або хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням. Дослідження було припинено достроково у зв’язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань, випадки виникнення інсульту, а також повідомлення про небажані явища й серйозні ускладнення (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія або порушення функції нирок) були найчастішими у групі, яка приймала аліскірен, порівняно з групою плацебо.

Застосування дітям

Немає даних щодо застосування препарату Ко-Пренеса® дітям.

Пов’язана із індапамідом

Індапамід як монотерпія виявляє антигіпертензивний ефект, що триває 24 години. Це відбувається при дозах, за яких діуретичний ефект слабкий.

Його антигіпертензивна дія пропорційна поліпшенню стану артерій та зниженню загального та артеріолярного периферичного опору судин. Індапамід знижує гіпертрофію лівого шлуночка.

При збільшенні дози тіазидного діуретика та тіазидспоріднених діуретиків антигіпертонічний ефект досягає своєї межі, а побічні ефекти продовжують збільшуватися. Якщо лікування неефективне, не слід збільшувати дозу.

Більше того, було доведено, що при короткочасному, середньому та довгостроковому лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності), не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Фармакокінетика

Пов’язана із препаратом Ко-Пренеса®

Супутній прийом периндоприлу та індапаміду не змінює їх фармакокінетичні властивості порівняно з прийомом окремих складових.

Пов’язана із периндоприлом

Абсорбція та біодоступність

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується у травному тракті, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину.

Метаболізм

Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості периндоприлу, що всмоктався, перетворюється на активний метаболіт периндоприлат. Крім цього, утворюється ще п’ять неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається протягом 3-4 годин.

Оскільки наявність їжі у шлунку призводить до зниження перетворення периндоприлу на периндоприлат і тому – до зменшення біодоступності, периндоприл слід застосовувати перорально як разову добову дозу вранці перед вживанням їжі.

Був продемонстрований лінійний взаємозв’язок між дозою периндоприлу та його експозицією у плазмі крові.

Розподіл

Об’єм розподілу незв’язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв’язування з білками незначне (з АПФ зв’язується менше 20 % периндоприлату), але залежить від концентрації.

Виведення

Периндоприлат виводиться із сечею, а період напіввиведення незв’язаної фракції становить приблизно 17 годин, призводячи до стабільного стану протягом 4 днів.

Лінійність/нелінійність

Був продемонстрований лінійний взаємозв’язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Спеціальні групи

Пацієнти літнього віку

В осіб літнього віку та пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю знижується виведення периндоприлату.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок рекомендується змінювати дозу залежно від ступеня порушення (кліренс креатиніну).

У випадку діалізу

Периндоприлат виводиться з кровообігу шляхом діалізу, його кліренс становить 70 мл/хв.

Цироз

При цирозі печінки змінюється кінетика периндоприлу, при цьому печінковий кліренс початкової молекули зменшується наполовину, проте кількість утвореного периндоприлату не змінюється, тому при цьому захворюванні дозу препарату можна не змінювати.

Пов’язана із індапамідом

Абсорбція

Індапамід вивільнюється швидко і майже повністю всмоктується у травному тракті.

Розподіл

Максимальна концентрація індапаміду в сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після прийому препарату. Зв’язування індапаміду з білками плазми крові становить 79 %.

Біотрансформація та виведення

Період напіввиведення з плазми крові становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Регулярний прийом препарату не призводить до накопичення індапаміду. 70 % індапаміду виводиться здебільшого нирками та 22 % виводиться разом з калом у вигляді неактивних метаболітів.

Порушення функції нирок

Фармакокінетичні параметри препарату є незмінними у пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Показання

Есенціальна гіпертензія.

Протипоказання

Пов’язані з периндоприлом

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, а також до інших інгібіторів АПФ;
- наявність ангіоневротичного набряку (Набряк Квінке) в анамнезі, пов’язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»);
- вагітні або жінки, які планують вагітність;
- супутнє застосування із сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»);
- екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пов’язані з індапамідом

- Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- печінкова енцефалопатія або тяжкі порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- за загальним правилом, лікарський засіб не рекомендується призначати у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що може спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пов’язані з препаратом Ко-Пренеса®

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, 4 мг/1,25 мг та 8 мг/2,5 мг

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

У зв’язку з відсутністю достатнього терапевтичного досвіду препарат Ко-Пренеса® не слід застосовувати:

- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;
- пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, 4 мг/1,25 мг

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг

Тяжкі та помірні порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Спільні для периндоприлу та індапаміду

Супутнє застосування не рекомендується

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ відзначалося оборотне збільшення концентрації літію в сироватці крові та з’являлися ознаки токсичності. Одночасне застосування тіазидних діуретиків може додатково підвищувати ризик літієвої токсичності при прийманні інгібіторів АПФ. Застосування периндоприлу з літієм не рекомендується, але якщо комбінована терапія є необхідною, слід проводити ретельний контроль рівня літію в сироватці крові.

Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження

Баклофен: посилення антигіпертензивної дії. Необхідно проводити моніторинг артеріального тиску та функції нирок, у разі необхідності слід скоригувати дозування.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Прийом НПЗП зокрема ацетилсаліцилової кислоти в режимах протизапального дозування, інгібіторів циклооксигенази-2 та неселективних НПЗП, може спричинити зниження антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Крім того, НПЗП та інгібітори АПФ додатково підвищують рівень калію в сироватці крові, що може призвести до погіршення функції нирок, включаючи можливість гострої ниркової недостатності, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Комбінацію слід приймати з обережністю, особливо це стосується пацієнтів літнього віку. Пацієнтів слід забезпечити адекватною кількістю рідини та розглянути питання щодо моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії, а також періодичного контролю надалі.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Іміпраміноподібні антидепресанти (трициклічні препарати), нейролептики: посилення гіпотензивної дії та збільшення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії (додатковий ефект).

Пов’язані з периндоприлом

Дані клінічних досліджень свідчать про те, що подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що можуть спричинити гіперкаліємію

Деякі препарати або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити виникнення гіперкаліємії, як то аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби, гепарини, імуносупресивні засоби, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм. Комбінація цих препаратів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Протипоказані комбінації

Аліскірен

Одночасне застосування периндоприлу та аліскірену у хворих на цукровий діабет або пацієнтів із порушеннями функції нирок протипоказане через підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок і кардіоваскулярної захворюваності та летальності (див. розділ «Протипоказання»).

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад, поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїнів низької щільності з декстрансульфатом — підвищується ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Сакубітрил/валсартан

Одночасне застосування периндоприлу із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне застосування інгібіторів АПФ та сакубітрилу/валсартану підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Супутнє застосування не рекомендується

Аліскірен

Одночасне застосування периндоприлу та аліскірену у всіх інших групах пацієнтів, окрім хворих на цукровий діабет або пацієнтів із порушеннями функції нирок, не рекомендовано через підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок і кардіоваскулярної захворюваності та летальності (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутня терапія інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів ангіотензину

У літературі повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або у хворих на цукровий діабет з ураженням рецепторів одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої

ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на РААС. Застосування подвійної блокади (тобто комбінації інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в індивідуальних випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Естрамустин

Існує ризик підвищення частоти виникнення таких побічних реакцій як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад, триамтерен, амілорид...), калій (солі)

Гіперкаліємія (потенційно летальна), особливо в поєднанні з порушеннями функції нирок (адитивна гіперкалімічна дія). Поєднання периндоприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Але, якщо одночасне призначення вищезазначених речовин необхідне, їх слід застосовувати з обережністю та ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. розділ «Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження».

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик виникнення гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження

Антидіабетичні препарати (інсулін, гіпоглікемічні сульфонаміди — з каптоприлом та еналаприлом)

Епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і антидіабетичних препаратів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підвищувати ефект зниження рівня глюкози в крові з ризиком гіпоглікемії. Це явище виявилося більш імовірним протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Діуретики, які не містять калій

У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об’єму циркулюючої крові або

споживанню солі перед початком терапії периндоприлом. Лікування слід розпочинати з низьких доз та поступово їх збільшувати.

При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням.

При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика прийом інгібітора АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика.

У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон або спіронолактон)

Одночасне застосування еплеренону або спіронолактону в дозах 12,5-50 мг на добу з інгібіторами АПФ у низьких дозах необхідно:

при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) та фракцією викиду < 40 %, які раніше застосовували інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії, потенційно летальної, особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації.

Перед призначенням даної комбінації слід упевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності.

Рекомендовано проводити ретельний моніторинг калієміі та креатинемії щотижнево протягом першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Рацекадотрил

Відомо, що інгібітори АПФ (наприклад, периндоприл) можуть спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик зростає при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який застосовують для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус)

У пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, підвищується ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори

Супутнє застосування антигіпертензивних засобів може підвищити гіпотензивний ефект периндоприлу. Супутнє застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатики або імуносупресанти, системні кортикостероїди (системне застосування) або прокаїнамід: супутнє введення цих препаратів та інгібіторів АПФ може призвести до підвищення ризику виникнення лейкопенії (див. розділ «Особливості застосування»). Анестетики: інгібітори АПФ можуть посилити гіпотензивні ефекти певних анестетиків (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати золота: при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційних препаратів золота (натрію ауротіомалат) рідко можуть виникнути реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія).

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вілдагліптин)

При одночасному застосуванні з інгібітором АПФ підвищується ризик виникнення ангіоедеми через зниження активності дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV) гліптином.

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Пов'язані з індапамідом

Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження

Препарати, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует»: через ризик гіпокаліємії індапамід слід застосовувати з обережністю при супутньому прийомі лікарських засобів, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует»: антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінін, дизопірамід); антиаритмічні засоби класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід, бретиліум); деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифторперазин), бензаміди (амісульприд, сульприд, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид); інші речовини, такі як бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин в/в, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін в/в, метадон, астемізол, терфенадин. Потрібно запобігати низькому

рівню калію та у разі необхідності коригувати його: здійснювати моніторинг QT-інтервалу.

Препарати, що знижують рівень калію, амфотерицин В (внутрішньовенне введення), системні глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системне введення), тетракозактид, стимулювальні проносні засоби: підвищується ризик гіпокаліємії (адитивна дія). Слід перевіряти рівень калію у плазмі та, у разі необхідності, коригувати його; особлива обережність потрібна під час застосування глікозидів дигіталісу. Не слід застосовувати проносні препарати, що стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди: існує ризик посилення токсичної дії серцевих глікозидів. Необхідно проводити моніторинг калію плазми та ЕКГ-контроль, а також, у разі необхідності, переглянути терапію.

Алопуринол

Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен)

Незважаючи на раціональність призначення цієї комбінації деяким пацієнтам, можливе виникнення гіпокаліємії або гіперкаліємії (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або з цукровим діабетом). Слід контролювати рівень калію в плазмі крові, проводити ЕКГ-моніторинг і у разі необхідності переглянути терапію.

Метформін: при функціональній нирковій недостатності, пов’язаній із застосуванням діуретиків, особливо петльових, збільшується ризик виникнення молочнокислого ацидозу внаслідок застосування метформіну. Не слід застосовувати метформін при рівні креатиніну у плазмі крові вище 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків і 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби: у разі дегідратації, пов’язаної із застосуванням діуретиків при застосуванні йодоконтрастних засобів, особливо у високих дозах, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Солі кальцію: ризик гіперкальціємії внаслідок зниження виведення кальцію нирками.

*Циклоспорин, такролімус: р*изик підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові без будь-яких змін рівнів циклоспорину в кровообігу, навіть у разі відсутності зменшення об’єму рідини/солі.

Кортикостероїди, тетракозактид (системне введення)

Зниження антигіпертензивного ефекту (утримання солі та води через кортикостероїди).

Особливості застосування

Застосування, що потребує особливого застереження

Спільні для периндоприлу та індапаміду

Літій

Одночасний прийом літію та комбінацій периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендований (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пов’язані з периндоприлом

Подвійна блокада РААС

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) або аліскірену не рекомендована.

Але при необхідності може бути застосована в індивідуальних випадках та під ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Неможливе одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II для пацієнтів із діабетичною нефропатією.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м2), одночасний прийом з аліскіреном протипоказаний (див розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія розвивалися у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів із нормальною функцією нирок і при відсутності інших факторів ризику при прийомі інгібіторів АПФ нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід застосовувати з особливою обережністю при лікуванні пацієнтів із колагеновими судинними захворюваннями або пацієнтів, яким проводиться лікування за допомогою імунодепресантів, алопуринолу або прокаїнаміду, а також при комбінації деяких із цих факторів ризику, особливо на тлі порушення функції нирок. У деяких пацієнтів розвивалися тяжкі інфекції, які у певних випадках не піддавалися інтенсивній терапії антибіотиками. Якщо для лікування таких пацієнтів застосовували периндоприл, проводився періодичний контроль кількості лейкоцитів та інструктаж пацієнтів щодо необхідності повідомлення лікаря про будь-які ознаки інфекції, наприклад запалення горла, гарячка (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія

У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Застосування діуретиків може бути сприятливим фактором. Зниження функції нирок може супроводжуватися лише незначними змінами рівня креатиніну в сироватці крові навіть у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії.

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

У пацієнтів, яких лікували інгібітором АПФ, включаючи периндоприл, у деяких випадках з’являвся ангіоневротичний набряк обличчя, губ, слизових оболонок, язика, глотки та/або гортані. Він може виникати у будь-який час протягом лікування. У такому випадку застосування периндоприлу необхідно негайно припинити і розпочати ретельне обстеження до повного зникнення симптомів. У разі набряку обличчя та губ стан може поліпшитися без лікування, але застосування антигістамінів може полегшити симптоми.

Ангіоневротичний набряк гортані може бути летальним. При набряку язика, голосової щілини або гортані імовірне виникнення обструкції дихальних шляхів. У цих випадках необхідне застосування невідкладної терапії. Вона може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або підтримку вільної прохідності дихальних шляхів.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас.

Пацієнти з випадками ангіоневротичного набряку, не пов’язаного із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ.

Повідомляли про рідкісні випадки ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У таких пацієнтів відзначався абдомінальний біль (з нудотою чи блюванням або без них); іноді інтестинальний ангіоневротичний набряк не супроводжувався проявом попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень інгібітора С1-естерази був у нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку було встановлено за допомогою таких процедур, як комп’ютерна томографія абдомінальної ділянки або ультразвукове дослідження, або під час хірургічного втручання; після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. У разі виникнення абдомінального болю у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, слід провести диференціальну діагностику, щоб виключити інтестинальний ангіоневротичний набряк.

Одночасне застосування інгібіторів mTOR (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу)

У пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, можливе збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (зокрема набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування периндоприлу із сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування інших інгібіторів нейтральної ендопептидази (НЕП), наприклад рацекадотрилу, та інгібіторів АПФ також може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком лікування інгібіторами НЕП, наприклад рацекадотрилом для пацієнтів, які застосовують периндоприл, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час процедури десенсибілізації (наприклад, до осиної або бджолиної отрути), повідомлялося про окремі випадки

довготривалих анафілактоїдних реакцій, що становили загрозу для життя. Інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати пацієнтам з алергією під час процедури десенсибілізації та уникати тим, які проходять імунотерапію отрутою. Однак ці реакції можна усунути за допомогою тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ щонайменше протягом 24 годин до лікування у пацієнтів, які потребують одночасно і застосування інгібіторів АПФ, і десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час аферезу ЛПНЩ зі сульфатом декстрану, трапляються анафілактоїдні реакції, що становлять загрозу для життя. Такі реакції усувають тимчасовою відміною прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів, яким проводився гемодіаліз із високопроточними мембранами (наприклад, AN 69®) і які одночасно одержували лікування інгібіторами АПФ, спостерігалися анафілактоїдні реакції. Для таких пацієнтів необхідно розглянути можливість застосування інших типів діалізних мембран або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не відповідають на лікування антигіпертензивними препаратами, які діють шляхом інгібування ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати цей лікарський засіб не рекомендується.

Калійзберігаючі діуретики, добавки калію або сольові замінники, що містять калій

Комбінація калійзберігаючих діуретиків, сольових замінників, що містять калій, та периндоприлу зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Не слід розпочинати терапію інгібіторами АПФ під час вагітності. Якщо продовження лікування гіпотензивними лікарськими засобами вважається обов’язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають підтверджені дані про

безпеку при застосуванні в період вагітності. Якщо в період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пов’язані з індапамідом

У пацієнтів із порушеннями функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, особливо при порушеннях електролітного балансу. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація

Повідомлялося про випадки реакції світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики. При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендується припинити. Якщо є необхідність знову призначити діуретики, рекомендовано захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

Застосування, що потребує застереження

Спільні для периндоприлу та індапаміду

Порушення функції нирок

При нирковій недостатності помірного та тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв) лікування препаратом Ко-Пренеса® протипоказано.

Якщо під час застосування препарату у пацієнтів з артеріальною гіпертензію без існуючих видимих ознак порушення функції нирок виникли лабораторні ознаки ниркової недостатності, застосування препарату необхідно припинити з можливістю відновлення лікування з меншою дозою або одним зі складових препарату. Таким пацієнтам необхідно проводити моніторинг калію та креатиніну через 2 тижні від початку лікування та кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або з існуючим порушеннями функції нирок, включаючи пацієнтів зі стенозом ниркової артерії.

Препарат не рекомендовано застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів

Існує ризик раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, що можуть виникнути при блюванні або діареї. Таким пацієнтам необхідно регулярно перевіряти рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні значної артеріальної гіпотензії у пацієнта може бути потрібним внутрішньовенне введення 0,9 % розчину хлориду натрію. Подальший прийом препарату не протипоказаний при тимчасової артеріальної гіпотензії. Після відновлення об’єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування можна розпочати з нижчої дози або одним із компонентів препарату.

Рівень калію

Комбінація периндоприлу та індапаміду не виключає можливість виникнення гіпокаліємії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет або у пацієнтів із нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого іншого препарату, що містить діуретик, слід проводити регулярний контроль рівня калію.

Пов’язані з периндоприлом

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ іноді з’являється сухий кашель – непродуктивний, стійкий, який зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, має розглядатися як частина диференціального діагнозу кашлю. Якщо призначення інгібітора АПФ все ще є переважним, можна розглянути питання щодо продовження лікування.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у випадку серцевої недостатності, водного та електролітного дисбалансу)

Значна стимуляція РААС, особливо під час значного водного та електролітного дисбалансу (сувора дієта з обмеженням натрію або подовжене лікування діуретиками), спостерігалася у пацієнтів, артеріальний тиск яких спочатку був низьким, у випадках стенозу ниркових артерій, при серцевій недостатності із застійними явищами або цирозом з набряком та асцитом.

Таким чином, блокування цієї системи інгібітором АПФ може спричинити, особливо у момент першого введення та протягом перших 2 тижнів лікування, несподіване зниження артеріального тиску та/або підвищення рівнів креатиніну у плазмі крові, демонструючи функціональну ниркову недостатність. Іноді це може носити вигляд гострого нападу, хоча і рідко, та з різним періодом нападу.

У таких випадках лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням.

Пацієнти літнього віку

Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію у плазмі крові. Початкову дозу слід скоригувати відповідно до реакції артеріального тиску, особливо у випадках водного та електролітного дисбалансу, з метою уникнення несподіваного виникнення артеріальної гіпотензії.

Атеросклероз

Ризик артеріальної гіпотензії існує у всіх пацієнтів, але особливу увагу слід приділяти пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю мозкового кровообігу. Таким хворим лікування слід розпочинати з низької дози.

Реноваскулярна гіпертензія

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії – реваскуляризація. Однак інгібітори АПФ можуть бути прийнятними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на хірургічну корекцію, або якщо така операція неможлива.

Прийом препарату Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, не рекомендується пацієнтам з наявним або підозрюваним стенозом ниркових артерій.

У разі призначення інгібіторів АПФ пацієнтам із двобічним стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки підвищується ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Сприятливим фактором може бути лікування діуретиками. Втрата функції нирок може проявлятися лише незначними змінами рівня креатиніну в плазмі крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії одної з нирок.

Якщо Ко-Пренеса® призначена пацієнтам з наявним стенозом ниркових артерій або з підозрою на нього, лікування слід розпочинати у лікарні з низької дози та слід перевіряти функції нирок і рівень калію, оскільки у деяких пацієнтів розвивалася функціональна ниркова недостатність, яка була оборотна при припиненні лікування.

Серцева недостатність/тяжка серцева недостатність

У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ступеня) або у пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (зі спонтанними тенденціями до підвищених рівня калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеною початковою дозою, тому препарат Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, не підходить як початкова доза. Не слід припиняти прийом бета-блокаторів

гіперчутливим пацієнтам із коронарною недостатністю: до бета-блокатора слід додати інгібітор АПФ.

Хворі на цукровий діабет

У пацієнтів із інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженою початковою дозою.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або застосовують інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень цукру в крові під час перших місяців лікування інгібітором АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Расова приналежність

Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує АТ у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.

Хірургія/загальна анестезія

Інгібітори АПФ можуть спричиняти артеріальну гіпотензію у разі анестезії, особливо коли анестетик, що вводиться, є препаратом з гіпотензивним потенціалом.

Таким чином, рекомендується, щоб лікування інгібіторами АПФ пролонгованої дії, такими як периндоприл, було припинено при можливості за день до хірургічного втручання.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія

Інгібітори АПФ необхідно з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів зі стенозом аортального клапана.

Печінкова недостатність

Лікування інгібітором АПФ іноді супроводжувалося появою синдрому, що розпочинався як холеостатична жовтяниця з прогресуванням до блискавичного некрозу печінки та (іноді) з летальним наслідком. Механізм такого синдрому не з’ясований. При появі жовтяниці або при значному підвищенні активності ферментів печінки необхідно припинити застосування інгібіторів АПФ та провести медичне спостереження і лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм чи інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинових рецепторів, ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г/добу, інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗП, імунодепресанти, такі як циклоспорин або такролімус). Застосування калієвих добавок, калійзберігаючих діуретиків або сольових замінників, у яких міститься калій, зокрема у пацієнтів із порушеннями функції нирок, може призвести до значного збільшення калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. При необхідності проведення такого паралельного лікування слід регулярно визначати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пов’язані з індапамідом

Водний та електролітний баланс

Рівень натрію у плазмі крові

Концентрацію натрію у плазмі крові необхідно визначати перед початком лікування та через рівні проміжки часу під час лікування. Всі діуретики можуть спричиняти гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Оскільки зменшення концентрації натрію у плазмі крові спочатку може бути безсимптомним, необхідний регулярний моніторинг. У пацієнтів літнього віку та хворих на цироз печінки визначення концентрації натрію у плазмі крові потрібно здійснювати частіше (див. розділ «Передозування» та «Побічні реакції»).

Гіпонатріємія з гіповолемією може бути причиною дегідратації й ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата хлорид-іонів може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу: частота і ступінь цього ефекту незначні.

Рівень калію

Головним ризиком лікування тіазидами та тіазидними діуретиками є зниження концентрації калію та гіпокаліємія. У пацієнтів, які погано харчуються та/або приймають одразу кілька препаратів, у пацієнтів літнього віку, у хворих на цироз печінки й асцит, з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю необхідно попередити появу гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л).

У таких пацієнтів гіпокаліємія збільшує кардіотоксичність препаратів дигіталісу і ризик появи аритмій.

Пацієнти з подовженим інтервалом QT також знаходяться під певним ризиком, коли причина може бути або спадкова, або ятрогенна. Гіпокаліємія (а також брадикардія) таким чином є фактором, що спричиняє розвиток небезпечних аритмій, зокрема поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует», іноді з летальним наслідком.

У всіх випадках таким хворим потрібно частіше контролювати рівень калію у плазмі крові. Перше вимірювання концентрації калію у плазмі крові слід провести протягом першого тижня після початку лікування.

При виявленні низьких рівнів калію слід провести коригування дозування.

Рівень кальцію

Тіазидні і споріднені діуретики можуть зменшувати виведення кальцію із сечею і спричиняти незначне транзиторне збільшення концентрації кальцію у плазмі крові. Стійка гіперкальціємія може бути обумовлена наявністю гіперпаратиреозу. Тому лікування діуретиком слід припинити до перевірки функції паращитовидної залози.

Глюкоза в крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема при гіпокаліємії.

Сечова кислота

У пацієнтів з гіперурикемією може спостерігатися тенденція до нападів подагри.

Функції нирок та діуретики

Тіазидні і споріднені діуретики ефективніші при нормальній функції нирок або при незначному її порушенні (рівень креатиніну у плазмі крові дорослих < 25 мг/л або 220 мкмоль/л).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну в плазмі крові слід коригувати відносно віку, маси тіла та статі, відповідно до формули Кокрофта:

кліренс креатиніну = (140 – вік) × маса тіла/0,814 × рівень креатиніну у плазмі крові;

де: вік виражений у роках; маса тіла – у кілограмах; рівень креатиніну у плазмі крові – в мкмоль/л.

Ця формула підходить для чоловіків літнього віку та має бути адаптована для жінок шляхом помноження результату на 0,85.

Гіповолемія, що виникає на початку лікування через втрату води і натрію внаслідок застосування діуретика, може спричиняти зниження клубочкової фільтрації. Це може призвести до збільшення рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові. У пацієнтів з нормальною функцією нирок така транзиторна функціональна ниркова недостатність зникає без будь-яких наслідків, але при вже існуючій нирковій недостатності вона може посилитися.

Спортсмени

Спортсменам слід враховувати, що препарат містить активну речовину (індапамід), що може спричиняти позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Сульфонаміди або похідні сульфонаміду, лікарські засоби, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися швидке медичне або хірургічне лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати в себе анамнез алергії на сульфонамід або пеніцилін.

Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа, порушенням всмоктування глюкози та/або галактози.

Препарат містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто майже вільний від натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дві діючі речовини при застосуванні окремо або в комбінації у вигляді препарату Ко-Пренеса® не впливають на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов’язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами. Як наслідок, здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може погіршитися.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують вагітність.

Спеціальні застереження, пов’язані з периндоприлом

Переконливих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності немає, однак не можна виключати невелике підвищення цього ризику. У випадках, коли продовження лікування гіпотензивними лікарськими засобами вважається обов’язковим, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні в період вагітності. Якщо в період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності чинить токсичний вплив на ембріон (порушення функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та на організм новонародженої дитини (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо ж прийом інгібіторів АПФ мав місце у II та III триместрах, рекомендовано ультразвукове обстеження функції нирок та будови черепа новонародженого.

За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії.

Спеціальні застереження, пов’язані з індапамідом

Кількість даних (менше 300 випадків вагітності) щодо застосування індапаміду під час вагітності обмежена. Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика під час III триместру може бути зниження об’єму циркулюючої крові вагітної жінки та маточно-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Дослідження на тваринах не свідчать про прямі або непрямі шкідливі ефекти щодо репродуктивної токсичності.

Як запобіжний захід, бажано уникати застосування індапаміду під час вагітності.

Період годування груддю

Препарат протипоказаний у період годування груддю. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або відміни препарату, враховуючи важливість терапії для матері.

Спеціальні застереження, пов’язані з периндоприлом

Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв’язку з відсутністю даних щодо застосування цій категорії пацієнтів. Слід надати перевагу альтернативному лікуванню з доведеним профілем безпеки, особливо у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти.

Спеціальні застереження, пов’язані з індапамідом

Недостатньо інформації щодо проникнення індапаміду/метаболітів у молоко людини. Може виникнути підвищена чутливість до лікарських засобів, похідних сульфонаміду та гіпокаліємія. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Індапамід належить до тіазидних діуретиків, які в період годування груддю пригнічують виділення молока.

Індапамід протипоказаний під час годування груддю.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності не показали впливу на фертильність у самок і самців щурів. Вплив на фертильність людини відсутній.

Спосіб застосування та дози

Для перорального застосування.

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг

Звичайна доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, на добу у вигляді одноразового дозування, яку бажано прийняти вранці перед вживанням їжі. Якщо артеріальний тиск не регулюється протягом одного місяця лікування, дозу можна подвоїти.

Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг

Таблетки Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, показані пацієнтам, у яких артеріальний тиск належно не регулюється монотерапією периндоприлом.

Звичайна доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, на добу у вигляді одноразового дозування, яку бажано прийняти вранці перед вживанням їжі.

При можливості рекомендується індивідуальне титрування дози за компонентами. Таблетку Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, слід призначати, коли артеріальний тиск належно не регулюється таблетками Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг (коли це припустимо).

У разі наявності клінічних показань приймається рішення про безпосередній перехід від монотерапії периндоприлом до прийому таблеток Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг.

Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг

Таблетки Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, показані для лікування артеріальної гіпертензії як заміна у пацієнтів, які вже приймають периндоприл та індапамід окремо у таких самих дозах.

Звичайна доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, на добу у вигляді одноразового дозування, яку бажано прийняти вранці перед вживанням їжі.

Максимальна добова доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг.

Особливі групи

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»)

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг

Лікування слід розпочинати зі звичайної дози – 1 таблетка Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, на добу.

Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг

Лікування слід розпочинати відповідно до реакції артеріального тиску та функції нирок.

Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг

Пацієнтам літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові слід коригувати відповідно до віку, маси тіла та статі. Якщо функція нирок у нормі, пацієнтам літнього віку можна призначати лікування відповідно до реакції артеріального тиску.

Порушення функції нирок

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, 4 мг/1,25 мг

При порушенні функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендується розпочинати лікування із застосуванням відповідних доз окремих компонентів препарату. Пацієнти з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв не потребують корекції дози. Звичайне медичне спостереження має включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію у плазмі крові.

Ко-Пренеса® 8 мг/2,5 мг

При порушенні функції печінки тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнти із порушеннями функції печінки помірного ступеня не потребують корекції дози.

Порушення функції печінки

При порушенні функції печінки тяжкого ступеня лікування препаратом протипоказано.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки помірного ступеня корекція дози не потрібна.

Діти

Препарат не рекомендовано застосовувати дітям через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Передозування

Можливе виникнення таких симптомів: артеріальна гіпотензія, нудота, блювання, судоми, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, олігурія аж до анурії (внаслідок гіповолемії), а також циркуляторний шок. Можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та

натрію у плазмі крові), ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття (пальпітація), брадикардія, тривожність, кашель.

Лікування. Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму – промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля, після цього слід нормалізувати водно-електролітний баланс в умовах стаціонару. У разі виникнення значної артеріальної гіпотензії пацієнту потрібно надати горизонтального положення з низьким узголів’ям. Рекомендоване лікування слід проводити внутрішньовенним введенням 0,9 % розчину натрію хлориду або застосовувати будь-який інший метод волемічного збільшення. Периндоприл можна видалити із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції

Підсумок профілю безпеки

Застосування периндоприлу пригнічує РААС та має тенденцію до зниження втрат калію, спричинених індапамідом.

У 2 % пацієнтів, які отримували таблетки Ко-Пренеса 2 мг/0,625 мг, спостерігається гіпокаліємія (рівень калію <3,4 ммоль/л).

У 4 % пацієнтів, які отримували таблетки Ко-Пренеса 4 мг/1,25 мг, спостерігається гіпокаліємія (рівень калію <3,4 ммоль/л).

У 6 % пацієнтів, які отримували таблетки Ко-Пренеса 8 мг/2,5 мг, спостерігається гіпокаліємія (рівень калію <3,4 ммоль/л).

Найчастіше спостерігаються такі побічні реакції:

- *з периндоприлом*: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, шум у вухах, гіпотонія, кашель, задишка, біль у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, м’язові спазми та астенія;
- *з індапамідом:* реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів із схильністю до алергічних та астматичних реакцій та макулопапульозних висипань.

Список побічних реакцій

Побічні ефекти, що можуть з’явитися під час лікування, класифіковані за наступною частотою:

дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (не можна визначити за наявними даними).

Система органів	Побічні реакції	Частота	
		Периндоприл	Індапамід
Інфекції та інвазії	Риніт	Дуже рідко	-
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	Невідомо[1)]	-
	Агранулоцитоз[2)]	Дуже рідко	Дуже рідко
	Апластична анемія	-	Дуже рідко
	Панцитопенія	Дуже рідко	-
	Лейкопенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Нейтропенія[2)]	Дуже рідко	-
	Гемолітична анемія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Тромбоцитопенія[2)]	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (переважно дерматологічні, у пацієнтів, схильних до алергічних і астматичних реакцій та макуло-папульозних висипань)	-	Часто
Порушення метаболізму та розлади харчування	Гіпоглікемія[3)]	Нечасто[1)]	-
	Гіперкаліємія, оборотна при відміні2)	Нечасто[1)]	-
	Гіпонатріємія[2)]	Нечасто[1)]	Невідомо
	Гіперкальціємія	-	Дуже рідко
	Втрата калію при гіпокаліємії, особливо серйозна, в деяких пацієнтів із високим ризиком[2)]	-	Нечасто
Психічні розлади	Розлади настрою	Нечасто	

Розлади сну	Нечасто		
Сплутаність свідомості	Дуже рідко	-	
З боку нервової систем	Запаморочення	Часто	-
	Головний біль	Часто	Рідко
	Парестезія	Часто	Рідко
	Спотворення смаку	Часто	-
	Сонливість	Нечасто1)	-
	Непритомність	Нечасто1)	Невідомо
	Інсульт, можливо вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів із високим ризиком2)	Дуже рідко	-
	Виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності2)	-	Невідомо
З боку органів зору	Погіршення зору	Часто	Невідомо
	Міопія[2)]	-	Невідомо
	Розмитий зір	-	Невідомо
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Вертиго	Часто	Рідко
	Дзвін у вухах	Часто	-
З боку серця	Прискорене серцебиття	Нечасто1)	-
	Тахікардія	Нечасто1)	-
	Стенокардія[2)]	Дуже рідко	-
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, артеріальну фібриляцію)	Дуже рідко	Дуже рідко

Інфаркт міокарда, можливо після надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком2)	Дуже рідко	-	
Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «піруует» (потенційно летальна) 3)		Невідомо	
З боку судин	Артеріальна гіпотензія (і прояви, пов’язані з гіпотензією)2)	Часто	Дуже рідко
	Васкуліт	Нечасто[1)]	-
	Феномен Рейно	Невідомо	-
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель[2)]	Часто	-
	Задишка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Еозинофільна пневмонія	Дуже рідко	-
З боку травного тракту	Біль у животі	Часто	-
	Запор	Часто	Рідко
	Діарея	Часто	-
	Диспепсія	Часто	-
	Нудота	Часто	Рідко
	Блювання	Часто	Нечасто
	Сухість у роті	Нечасто	Рідко
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит2)	Дуже рідко	Невідомо
	Порушення функції печінки	-	Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж	Часто	-
	Висипання	Часто	-

Макуло-папульозні висипання	-	Часто	
Кропив’янка[2)]	Нечасто	Дуже рідко	
Ангіоневротичний набряк[2)]	Нечасто	Дуже рідко	
Пурпура	-	Нечасто	
Гіпергідроз	Нечасто[1)]	-	
Реакція фоточутливості	Нечасто[1)]	Невідомо	
Пемфігоїд	Нечасто	-	
Посилення симптомів псоріазу	Рідко[1)]	-	
Мультиформна еритема	Дуже рідко	-	
Токсичний епідермальний некроліз	-	Дуже рідко	
Синдром Стівенса–Джонсона	-	Дуже рідко	
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	Судоми м’язів	Часто	-
	Ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчака	-	Невідомо
	Артралгія	Нечасто[1)]	-
	Міалгія	Нечасто[1)]	-
З боку сечовидільної системи	Ниркова недостатність	Нечасто	-
	Гостра ниркова недостатність	Дуже рідко	Дуже рідко

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто	-
Загальні реакції та порушення у місці введення	Астенія	Часто	-
	Біль у грудях	Нечасто[1)]	-
	Нездужання	Нечасто[1)]	-
	Периферичні набряки	Нечасто[1)]	-
	Піреxсія	Нечасто[1)]	-
	Втома	-	Рідко
Дослідження	Підвищення рівня сечовини у плазмі крові	Нечасто[1)]	-
	Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові	Нечасто[1)]	-
	Підвищення рівня білірубіну в плазмі крові	Рідко	-
	Підвищення рівнів ферментів печінки	Рідко	Невідомо

Зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів[2)]	Дуже рідко	-	
Підвищення рівня глюкози у плазмі крові	-	Невідомо	
Підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові	-	Невідомо	
Подовження інтервалу QT на ЕКГ3)	-	Невідомо	
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	Падіння	Нечасто1)	-

1)Частота побічних реакцій розрахована на підставі спонтанних повідомлень протягом клінічних досліджень.

2)Див. розділ «Особливості застосування».

3)Див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

Повідомляли про випадки синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ). СНС АДГ можна розглядати як дуже рідко, але можливе ускладнення, пов’язане з терапією інгібіторами АПФ, включаючи периндоприл.

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звіт про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження балансу «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров’я зобов’язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістера у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.