

## **Состав**

*действующие вещества:* периндоприл, индапамид;

1 таблетка содержит 8 мг периндоприла терт-бутиламина и 2,5 мг индапамида;

*вспомогательные вещества:* кальция хлорид, гексагидрат; лактоза моногидрат, кросповидон; целлюлоза микрокристаллическая натрия гидрокарбонат; кремния диоксид водный; магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки 8 мг / 2,5 мг: круглые, слегка двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета с насечкой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Периндоприл и диуретики. Код АТХ С09В А04.

## **Фармакодинамика**

Ко-Пренеса® - это комбинация периндоприла терт-бутиламиновой соли, ингибитора АПФ (АПФ) и индапамид, сульфонамидный диуретика.

Фармакологическое действие препарата обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их аддитивным синергизмом.

### Механизм действия

*Связан с препаратом Ко-Пренеса®*

Ко-Пренеса® характеризуется дополнительным усилением антигипертензивного действия обоих компонентов.

*Связан с периндоприлом*

Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, сосудосуживающее вещество; кроме того, фермент стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников, а также стимулирует распад вазодилататорного вещества брадикинина с образованием неактивного

гептапептид.

Ингибирование АПФ приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме крови (за счет угнетения отрицательной обратной связи на высвобождение ренина) и снижает секрецию альдостерона. Периндоприл оказывает гипотензивное действие у пациентов с низким и нормальным уровнем ренина в плазме крови.

При постоянном лечении это приводит к уменьшению периферического сопротивления сосудов благодаря действию на сосуды мышц и почек без задержания соли и воды или рефлекторной тахикардии.

Периндоприл действует через свой активный метаболит - периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл уменьшает нагрузку на сердце путем вазодилаторного эффекта на вены, который, возможно, вызванный изменениями в метаболизме простагландинов (снижение преднагрузки) путем снижения общего периферического сопротивления (снижение постнагрузки).

В исследованиях, проведенных с участием пациентов с сердечной недостаточностью, наблюдалось снижение давления наполнения левого и правого желудочков; снижение общего сопротивления периферических сосудов; увеличение сердечного выброса и нормализация сердечного индекса; увеличение регионального кровообращения в мышцах.

Значительно улучшаются показатели тестов с физической нагрузкой.

*Связан с индапамидом*

Индапамид - это производный сульфонида с кольцом индола, фармакологически родственными тиазидными диуретиками. Индапамид уменьшает реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте. Он повышает выделение натрия и хлора в мочу, в меньшей степени - выделение калия и магния, таким образом приводит к увеличению диуреза и антигипертензивного действия.

Характеристика антигипертензивного действия

*Связана с препаратом Ко-Пренеса®*

У пациентов с артериальной гипертензией, независимо от возраста, препарат оказывает зависимый от дозы антигипертензивный эффект на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа или стоя.

Этот антигипертензивный эффект длится 24 часа.

Нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

В случае отмены препарата эффекта отмены не возникает.

В течение клинических исследований сопутствующий прием периндоприла и индапамида вызывал антигипертензивные эффекты синергического природы по сравнению с каждым отдельным компонентом.

Влияние низкодозовой комбинации Ко-Пренеса®, 2 мг / 0,625 мг, сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность не изучались.

*Связана с периндоприлом*

Периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа, так и в положении стоя. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4-6 ч после однократного приема препарата и длится не менее 24 часов. Периндоприл имеет высокий уровень окончательного блокирования ингибитора АПФ (примерно 80%) через 24 часа после приема.

У пациентов с обратной реакцией стабилизация артериального давления происходит в среднем в течение 1 месяца лечения и поддерживается без появления тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается синдромом отмены.

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и улучшает эластичность крупных артерий, корректирует структурные изменения в артериях и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка.

Дополнительная терапия тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизма.

Комбинация ингибитора АПФ и тиазида уменьшает риск гипокалиемии, вызванной диуретиком по сравнению с одним компонентом.

*Данные клинических исследований при двойной блокаде ренин-ангиотензин-(РААС)*

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II были исследованы в двух широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET - исследование с участием пациентов с сердечно-сосудистым или цереброваскулярные заболевания в анамнезе или сахарным диабетом II типа, сопровождается признаками поражения органа-мишени. VA NEPHRON-D - исследование с участием пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

Исследования не выявили значимого благоприятного влияния для пациентов с заболеваниями почек и / или сердечно-сосудистой системы и на летальность от них, тогда как по сравнению с монотерапией отмечался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и / или гипотонии. Учитывая сходство фармакодинамических свойств, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказано больным с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (исследование алискиреном при диабете II типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек) - исследование преимуществ лечения при добавлении алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II пациентов с сахарным диабетом II типа и / или хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных последствий. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи возникновения инсульта, а также сообщения о нежелательных явлениях и серьезные осложнения (гиперкалиемия, артериальная гипотензия или нарушения функции почек) были частыми в группе, принимавшей алискирен по сравнению с группой плацебо.

### Применение детям

Нет данных по применению препарата Ко-Пренеса® детям.

### *Связана с индапамидом*

Индапамид как монотерпия проявляет антигипертензивный эффект длится 24 часа. Это происходит при дозах, при которых диуретический эффект слабый.

Его антигипертензивное действие пропорциональна улучшению состояния артерий и снижению общего и артериолярную периферического сопротивления сосудов. Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка.

При увеличении дозы тиазидных диуретиков и тиазидспоридниен диуретиков антигипертензивный эффект достигает своего предела, а побочные эффекты

продолжают увеличиваться. Если лечение неэффективно, не следует увеличивать дозу.

Более того, было доказано, что при кратковременном, среднем и долгосрочном лечении пациентов с артериальной гипертензией индапамид не влияет на метаболизм липидов (триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности), не влияет на метаболизм углеводов, даже у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

## **Фармакокинетика**

Связана с препаратом Ко-Пренеса®

Сопутствующий прием периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетические свойства по сравнению с приемом отдельных составляющих.

Связана с периндоприлом

### *Абсорбция и биодоступность*

После приема периндоприл быстро всасывается в пищеварительном тракте, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

### *Метаболизм*

Периндоприл является пролекарством. 27% от общего количества периндоприла, который всосался, превращается в активный метаболит периндоприлата. Кроме этого, образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3-4 часов.

Поскольку наличие пищи в желудке приводит к снижению преобразования периндоприла на периндоприлата и потому - к уменьшению биодоступности, периндоприл следует применять перорально как разовую дозу утром перед едой.

Была продемонстрирована линейная взаимосвязь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме крови.

### *Распределение*

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л / кг. Связывание с белками незначительное (с АПФ связывается менее 20% периндоприлата), но зависит от концентрации.

## *Вывод*

Периндоприлат выводится с мочой, а период полувыведения несвязанной фракции составляет около 17 часов, приводя к стабильному состоянию течение 4 дней.

## *Линейность / нелинейность*

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

## Специальные группы

### *Пациенты пожилого возраста*

У лиц пожилого возраста и пациентов с сердечной или почечной недостаточностью снижается выведение периндоприлата.

### *Нарушение функции почек*

При нарушении функции почек рекомендуется изменять дозу в зависимости от степени нарушения (клиренс креатинина).

### *В случае диализа*

Периндоприлат выводится из кровообращения путем диализа, его клиренс составляет 70 мл / мин.

### *Цирроз*

При циррозе печени изменяется кинетика периндоприла, при этом печеночный клиренс начальной молекулы уменьшается наполовину, однако количество образовавшегося периндоприлата не меняется, поэтому при этом заболевании дозу препарата можно не менять.

## Связана с индапамидом

### *Абсорбция*

Индапамид высвобождается быстро и почти полностью всасывается в пищеварительном тракте.

### *Распределение*

Максимальная концентрация индапамида в сыворотке крови достигается через 1 час после приема препарата. Связывание индапамида с белками плазмы крови составляет 79%.

## *Метаболизм и выведение*

Период полувыведения из плазмы составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Регулярный прием препарата не приводит к накоплению индапамида. 70% индапамида выводится в основном почками и 22% выводится вместе с калом в виде неактивных метаболитов.

## *Нарушение функции почек*

Фармакокинетические параметры препарата являются неизменными у пациентов с нарушениями функции почек.

## **Показания**

Эссенциальная гипертензия.

## **Противопоказания**

### *Связанные с периндоприлом*

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата, а также к другим ингибиторам АПФ;
- наличие ангионевротического отека (отек Квинке) в анамнезе, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ (см. Раздел «Особенности применения»);
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- одновременное назначение с препаратами, содержащими действующее вещество алискирен, пациентам, больным сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»);
- беременные или женщины, планирующие беременность;
- одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»);
- экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Связанные с индапамидом*

- Повышенная чувствительность к индапамиду, другим сульфаниламидам;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл / мин);
- печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени;
- гипокалиемия;
- по общему правилу, лекарственное средство не рекомендуется назначать в сочетании с неантиаритмическими препаратами, может вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

#### Связанные с препаратом Ко-Пренеса®

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

повышенная чувствительность к компонентам препарата.

В связи с отсутствием достаточного терапевтического опыта препарат Ко-Пренеса® не следует применять:

- пациентам, находящимся на гемодиализе;
- пациентам с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

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

тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин).

*Ко-Пренеса®*, 8 мг / 2,5 мг

Тяжелые и умеренные нарушения функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин).

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

##### Общие для периндоприла и индапамида

*Одновременное применение не рекомендуется*

При одновременном применении лития с ингибиторами АПФ отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и появлялись признаки токсичности. Одновременное применение тиазидных диуретиков может дополнительно повышать риск литиевой токсичности при приеме ингибиторов АПФ. Применение периндоприла с литием не рекомендуется, но



если комбинированная терапия необходима, Должны проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

#### *Одновременное применение, что требует особого наблюдения*

Баклофен: усиление антигипертензивного действия. Необходимо проводить мониторинг артериального давления и функции почек, в случае необходимости следует скорректировать дозировку.

#### *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

Прием НПВП в частности ацетилсалициловой кислоты в режимах противовоспалительного дозирования, ингибиторов циклооксигеназы-2 и неселективных НПВП, может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Кроме того, НПВП и ингибиторы АПФ дополнительно повышают уровень калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек, включая возможность острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Комбинацию следует принимать с осторожностью, особенно это касается пациентов пожилого возраста. Пациентов следует обеспечить адекватным количеством жидкости и рассмотреть вопрос о мониторинга функции почек после начала сопутствующей терапии, а также периодического контроля дальнейшем.

#### *Одновременное применение, что требует наблюдения*

Имипраминоподобные антидепрессанты (трициклические препараты), нейролептики: усиление гипотензивного действия и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (дополнительный эффект).

#### *Связанные с периндоприлом*

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

#### *Лекарственные средства, которые могут вызвать гиперкалиемию*

Некоторые препараты или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию, как алискирен, соли калия, калийсберегающие

диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства, гепарин, иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинация этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии.

### Противопоказаны комбинации

#### *Алискирен*

Одновременное применение периндоприла и алискиреном у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушениями функции почек противопоказано из-за повышенного риска возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности (см. Раздел «Противопоказания»).

Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такими как высокопроточных мембраны для диализа или гемофильтрации (например, полиакриловые мембраны) и для афереза липопротеинов низкой плотности с декстрансульфатом - повышается риск возникновения тяжелых анафилактических реакций (см. Раздел «Противопоказания»). В случае необходимости такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

#### *Сакубитрил / валсартан*

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано, поскольку одновременное применение ингибиторов АПФ и сакубитрила / валсартана повышает риск развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрила / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Одновременное применение не рекомендуется

#### *Алискирен*

Одновременное применение периндоприла и алискиреном во всех других группах пациентов, кроме больных сахарным диабетом или пациентов с нарушениями функции почек, Не рекомендуется за повышенного риска возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности (см. Раздел «Особенности применения»).

## *Сопутствующая терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина*

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или у больных сахарным диабетом с поражением рецепторов одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией препаратами, влияющими на РААС. Применение двойной блокады (то есть комбинации ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) возможно только в индивидуальных случаях с тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

### *Эстрамустин*

Существует риск повышения частоты возникновения побочных реакций как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

### *Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид ...), калий (соли)*

Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно в сочетании с нарушениями функции почек (аддитивное гиперкалиемична действие). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»). Но, если одновременное назначение вышеупомянутых веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и тщательно контролировать уровень калия в плазме крови. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. раздел «Одновременное применение, что требует особого наблюдения».

### *Бисептол (триметоприм / сульфаметоксазол)*

У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), повышается риск возникновения гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Одновременное применение, что требует особого наблюдения*

### *Противодиабетические препараты (инсулин, гипогликемические сульфаниламиды - с каптоприлом и эналаприлом)*

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, пероральные

гипогликемические средства) может повышать эффект снижения уровня глюкозы в крови с риском гипогликемии. Это явление оказалось более вероятным в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушениями функции почек.

#### *Диуретики, которые не содержат калий*

У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный обмен, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается благодаря отмене диуретика, повышению объема циркулирующей крови или потреблению соли перед началом терапии периндоприлом. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно их увеличивать.

При артериальной гипертензии, когда предварительно назначен диуретик мог вызвать недостаточность воды / электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или назначить ингибитор АПФ в низкой дозе с постепенным ее повышением.

При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика прием ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно, после снижения дозы диуретика.

В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

#### *Калийсберегающие диуретики (эплеренон или спиронолактон)*

Одновременное применение эплеренона или спиронолактона в дозах 12,5-50 мг в сутки с ингибиторами АПФ в низких дозах необходимо:

при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и фракцией выброса <40%, которые ранее применяли ингибиторы АПФ и петлевые диуретики, существует риск возникновения гиперкалиемии, потенциально летальной, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению такой комбинации.

Перед назначением данной комбинации следует удостовериться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности.

Рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатинемии еженедельно в течение первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

### *Рацекадотрил*

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут привести к развитию ангионевротического отека. Этот риск возрастает при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое применяют для лечения острой диареи).

### *Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*

У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, повышается риск развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

### Одновременное применение, что требует наблюдения

#### *Антигипертензивные средства и вазодилататоры*

Одновременное применение антигипертензивных средств может повысить гипотензивный эффект периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может способствовать дополнительному снижению артериального давления.

*Аллопуринол, цитостатики или иммунодепрессанты, системные кортикостероиды (системное применение) или прокаинамид*: сопутствующее введение этих препаратов и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска возникновения лейкопении (см. Раздел «Особенности применения»).

*Анестетики*: ингибиторы АПФ могут усилить гипотензивные эффекты определенных анестетиков (см. Раздел «Особенности применения»).

*Препараты золота*: при одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, и инъекционных препаратов золота (натрия ауротиомалат) редко могут возникнуть реакции, подобные тем, что возникают при применении нитратов (покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия).

#### *Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)*

При одновременном применении с ингибитором АПФ повышается риск возникновения ангиоэдемы из-за снижения активности дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) глиптином.

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

### Связанные с индапамидом

### Одновременное применение, что требует особого наблюдения

*Препараты, вызывающие желудочковой тахикардии типа «пируэт»:* из-за риска гипокалиемии индапамид следует применять с осторожностью при одновременном приеме лекарственных средств, вызывающих желудочковой тахикардии типа «пируэт»: антиаритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинин, дизопирамид) антиаритмические средства класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид, бретилийум) некоторые нейролептики (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамида (амисульприд, сульприд, сультопридом, тиаприд), бутирофенон (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид) другие вещества, такие как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в / в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин в / в, метадон, астемизол, терфенадин. Нужно предотвращать низкий уровень калия и при необходимости корректировать его: осуществлять мониторинг QT-интервала.

*Препараты, снижающие уровень калия, амфотерицин В (введение), системные глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системное введение), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства:* повышается риск развития гипокалиемии (аддитивное действие). Следует проверять уровень калия в плазме и, в случае необходимости, корректировать его, особая осторожность требуется при применении гликозидов наперстянки. Не следует применять слабительные препараты, стимулирующие перистальтику.

*Сердечные гликозиды:* существует риск усиления токсического действия сердечных гликозидов. Необходимо проводить мониторинг калия плазмы и ЭКГ-контроль, а также, в случае необходимости, пересмотреть терапию.

### Аллопуринол

Одновременное применение с индапамидом может привести к повышению частоты возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

### Одновременное применение, что требует наблюдения

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

Несмотря на рациональность назначения этой комбинации некоторым пациентам, возможно возникновение гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Следует контролировать уровень калия в плазме крови, проводить ЭКГ-мониторинг и при необходимости пересмотреть терапию.

*Метформин*: при функциональной почечной недостаточности, связанной с применением диуретиков, особенно петлевых, увеличивается риск возникновения молочнокислого ацидоза вследствие применения метформина. Не следует применять метформин при уровне креатинина в плазме крови выше 15 мг / л (135 мкмоль / л) у мужчин и 12 мг / л (110 мкмоль / л) у женщин.

*Йодоконтрастных средства*: при дегидратации, связанной с применением диуретиков при применении йодоконтрастных средств, особенно в высоких дозах, увеличивается риск развития острой почечной недостаточности. Необходимо восстановить водный баланс до назначения йодоконтрастных средств.

*Соли кальция*: риск гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

*Циклоспорин, такролимус*: риск повышения концентрации креатинина в плазме крови без каких-либо изменений уровней циклоспорина в кровообращения, даже при отсутствии уменьшения объема жидкости / соли.

*Кортикостероиды, тетракозактид (системное введение)*

Снижение антигипертензивного эффекта (содержание соли и воды через кортикостероиды).

## **Особенности применения**

Применения, требует особого предостережения

Общие для периндоприла и индапамида

*Литий*

Одновременный прием лития и комбинаций периндоприла / индапамида обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Связанные с периндоприлом

*Двойная блокада РААС*

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) или алискиреном не рекомендуется.

Но при необходимости может быть применена в индивидуальных случаях и под тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

Невозможно одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II для пациентов с диабетической нефропатией.

Пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>), одновременный прием с алискиреном противопоказан (см разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия*

Нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия развивались у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска при приеме ингибиторов АПФ нейтропения возникает редко. Периндоприл следует применять с осторожностью при лечении пациентов с коллагеновыми сосудистыми заболеваниями или больных, которым проводится лечение с помощью иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, а также при комбинации некоторых из этих факторов риска, особенно на фоне нарушения функции почек. У некоторых пациентов развивались тяжелые инфекции, которые в определенных случаях не подвергались интенсивной терапии антибиотиками. Если для лечения таких пациентов применяли периндоприл, проводился периодический контроль количества лейкоцитов и инструктаж пациентов о необходимости сообщения врачу о любых признаках инфекции, например воспаление горла, лихорадка (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции »).

#### *Реноваскулярная гипертензия*

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ повышается риск возникновения артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. Раздел «Противопоказания»). Применение диуретиков может быть благоприятным фактором. Снижение функции почек может сопровождаться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

#### *Повышенная чувствительность / ангионевротический отек*



У пациентов, которых лечили ингибитором АПФ, включая периндоприл, в некоторых случаях появлялся ангионевротический отек лица, губ, слизистых оболочек, языка, глотки и / или гортани. Он может возникать в любое время в течение лечения. В таком случае применение периндоприла необходимо немедленно прекратить и начать тщательное обследование до полного исчезновения симптомов. В случае отека лица и губ состояние может улучшиться без лечения, но применение антигистаминных может облегчить симптомы.

Ангионевротический отек гортани может быть летальным. При отеке языка, голосовой щели или гортани вероятно возникновение обструкции дыхательных путей. В этих случаях необходимо применение неотложной терапии. Она может включать подкожное введение раствора эпинефрина 1: 1000 (0,3-0,5 мл) и / или поддержку свободной проходимости дыхательных путей.

Ингибиторы АПФ чаще вызывают возникновение ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас.

Пациенты со случаями ангионевротического отека, не связанного с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск возникновения ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ.

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ. У таких пациентов отмечался боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них); иногда интестинальный ангионевротический отек не сопровождался проявлением предыдущего ангионевротического отека лица и уровень ингибитора С1-эстеразы был в норме. Диагноз ангионевротического отека было установлено с помощью таких процедур, как компьютерная томография абдоминальной области или ультразвуковое исследование, или во время хирургического вмешательства после отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. В случае возникновения абдоминальной боли у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, следует провести дифференциальную диагностику, чтобы исключить интестинальный ангионевротический отек.

*Одновременное применение ингибиторов mTOR (например сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса)*

У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, возможно увеличение риска развития ангионевротического отека (в частности отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом /

вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). Начинать применение сакубитрила / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом / вальсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), например рацекадотрила, и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП, например рацекадотрилом для пациентов, принимающих периндоприл, следует провести тщательную оценку соотношения польза / риск.

#### *Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации*

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время процедуры десенсибилизации (например, к осиной или пчелиного яда), сообщалось об отдельных случаях длительных анафилактоидных реакций, представляли угрозу для жизни. Ингибиторы АПФ следует с осторожностью применять пациентам с аллергией во время процедуры десенсибилизации и избегать тем, которые проходят иммунотерапию ядом. Однако эти реакции можно устранить с помощью временного прекращения приема ингибиторов АПФ в течение не менее 24 часов до лечения у пациентов, нуждающихся одновременно и применения ингибиторов АПФ, и десенсибилизации.

#### *Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)*

Редко у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с сульфатом декстрана, случаются анафилактоидные реакции, представляющих угрозу для жизни. Такие реакции устраняют временной отменой приема ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

#### *Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

У пациентов, которым проводился гемодиализ с высокопроточными мембранами (например, AN 69®) и одновременно получали лечение ингибиторами АПФ, наблюдались анафилактоидные реакции. Для таких пациентов необходимо рассмотреть возможность применения других типов диализных мембран или иного класса антигипертензивных средств.

### *Первичный альдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не отвечают на лечение антигипертензивными препаратами, которые действуют путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому таким пациентам применять этот препарат не рекомендуется.

### *Калийсберегающие диуретики, добавки калия или солевые заменители, содержащие калий*

Комбинация калийсберегающих диуретиков, солевых заменителей, содержащих калий, и периндоприла обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Беременность*

Не следует начинать терапию ингибиторами АПФ во время беременности. Если продолжение лечения гипотензивными лекарственными средствами считается обязательным, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативную терапию лекарственным средством, разрешенным для применения беременным (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### *Связанные с индапамидом*

У пациентов с нарушениями функции печени применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать печеночную энцефалопатию, особенно при нарушениях электролитного баланса. В таком случае применение диуретиков следует немедленно прекратить.

### *Фотосенсибилизация*

Сообщалось о случаях реакции светочувствительности у пациентов, принимавших тиазидные и тиазидоподобные диуретики. При возникновении таких реакций лечение диуретиками рекомендуется прекратить. Если есть необходимость снова назначить диуретики, рекомендуется защитить уязвимые участки от солнца или от источников искусственного ультрафиолета.

### *Применения, требует оговорки*

### *Общие для периндоприла и индапамида*

## *Нарушение функции почек*

При почечной недостаточности умеренной и тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл / мин) лечение препаратом Ко-Пренеса® противопоказано.

Если при применении препарата у пациентов с артериальной гипертензией без существующих видимых признаков нарушения функции почек возникли лабораторные признаки почечной недостаточности, применение препарата необходимо прекратить с возможностью возобновления лечения с меньшей дозой или одним из составляющих препарата. Таким пациентам необходимо проводить мониторинг калия и креатинина через 2 недели от начала лечения и каждые два месяца в период терапевтической стабилизации. Случаи возникновения почечной недостаточности наблюдались преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с существующим нарушением функции почек, включая пациентов со стенозом почечной артерии.

Препарат не рекомендуется применять пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

## *Артериальная гипотензия и дефицит воды и электролитов*

Существует риск внезапного снижения артериального давления у пациентов с существующим дефицитом натрия (особенно у пациентов со стенозом почечных артерий). Поэтому необходимо систематически проверять наличие симптомов дефицита воды и электролитов, которые могут возникнуть при рвоте или диарее. Таким пациентам необходимо регулярно проверять уровень электролитов в плазме крови.

При возникновении значительной артериальной гипотензии у пациента может потребоваться внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия. Дальнейший прием препарата не противопоказан при временной артериальной гипотензии. После восстановления объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления лечение можно начать с более низкой дозы или одним из компонентов препарата.

## *Уровень калия*

Комбинация периндоприла и индапамида не исключает возможности возникновения гипокалиемии, особенно у пациентов, больных сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью. Как и при применении любого другого препарата, содержащего диуретик, следует проводить регулярный контроль уровня калия.

## Связанные с периндоприлом

## *Кашель*

При применении ингибиторов АПФ иногда появляется сухой кашель - непродуктивный, устойчивый, который исчезает после прекращения терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, должен рассматриваться как часть дифференциального диагноза кашля. Если назначение ингибитора АПФ все еще является предпочтительным, можно рассмотреть вопрос о продлении лечения.

*Риск артериальной гипотензии и / или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, водного и электролитного дисбаланса)*

Значительная стимуляция РААС, особенно при значительной водного и электролитного дисбаланса (строгая диета с ограничением натрия или удлиненное лечения диуретиками), наблюдалась у пациентов, артериальное давление которых сначала был низким, в случаях стеноза почечных артерий, при сердечной недостаточности с застойными явлениями или циррозом с отеком и асцитом.

Таким образом, блокирование этой системы ингибитором АПФ может вызвать, особенно в момент первого введения и в течение первых 2 недель лечения, неожиданное снижение артериального давления и / или повышение уровня креатинина в плазме крови, демонстрируя функциональную почечную недостаточность. Иногда это может носить вид острого приступа, хотя и редко, и с разным периодом приступа.

В таких случаях лечение следует начинать с меньшей дозы с постепенным ее увеличением.

## *Пациенты пожилого возраста*

Перед началом лечения следует проверить функцию почек и уровень калия в плазме крови. Начальную дозу следует скорректировать в соответствии с реакцией артериального давления, особенно в случаях водного и электролитного дисбаланса, во избежание неожиданного возникновения артериальной гипотензии.

## *Атеросклероз*

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, но особое внимание следует уделять пациентам с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения. Таким больным лечение следует начинать с низкой дозы.

## *Реноваскулярная гипертензия*

Лечением реноваскулярной гипертензии - реваскуляризация. Однако ингибиторы АПФ могут быть приемлемыми для пациентов с реноваскулярной гипертензией, которые ждут хирургическую коррекцию, или если такая операция невозможна.

Прием препарата Ко-Пренеса®, 8 мг / 2,5 мг, не рекомендуется пациентам с имеющимся или подозреваемым стенозом почечных артерий.

При назначении ингибиторов АПФ пациентам с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной почки повышается риск возникновения гипотензии и почечной недостаточности (см. Раздел «Противопоказания»). Благоприятным фактором может быть лечение диуретиками. Потеря функции почек может проявляться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в плазме крови даже у пациентов со стенозом артерии одной из почек.

Если Ко-Пренеса® предназначена пациентам с имеющимся стенозом почечных артерий или с подозрением на него, лечение следует начинать в больнице с низкой дозы и следует проверять функции почек и уровень калия, поскольку у некоторых пациентов развивалась функциональная почечная недостаточность, которая была обратная при прекращении лечения .

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

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV степени) или у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (со спонтанными тенденциями к повышенному уровню калия) лечение следует начинать под контролем с уменьшенной начальной дозой, поэтому препарат Ко-Пренеса®, 8 мг / 2,5 мг, не подходит как начальная доза. Не следует прекращать прием бета-блокаторов гиперчувствительным пациентам с коронарной недостаточностью к бета-блокатора следует добавить ингибитор АПФ.

#### *Больные сахарным диабетом*

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (спонтанная тенденция к повышению уровня калия) лечение следует начинать под контролем с пониженной начальной дозой.

Пациентам с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические средства или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень сахара в крови во время первых месяцев лечения ингибитором АПФ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Расовая принадлежность*

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, менее эффективно снижает АД у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у лиц других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в плазме крови таких больных.

### *Хирургия / общая анестезия*

Ингибиторы АПФ могут вызывать гипотензию при анестезии, особенно когда анестетик вводимого является препаратом с гипотензивным потенциалом.

Таким образом, рекомендуется, чтобы лечение ингибиторами АПФ пролонгированного действия, такими как периндоприл, было приостановлено по возможности за день до хирургического вмешательства.

### *Стеноз аортального или митрального клапанов / гипертрофическая кардиомиопатия*

Ингибиторы АПФ необходимо с осторожностью применять при лечении пациентов со стенозом аортального клапана.

### *Печеночная недостаточность*

Лечение ингибитором АПФ иногда сопровождалось появлением синдрома, начинался как холестатическая желтуха с прогрессирующим молниеносного некроза печени и (иногда) с летальным исходом. Механизм такого синдрома не выяснен. При появлении желтухи или значительном повышении активности ферментов печени необходимо прекратить применение ингибиторов АПФ и провести медицинское наблюдение и лечение (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, включая периндоприл, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст (70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием или других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм / сульфаметоксазол, особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ацетилсалициловая

кислота  $\geq 3$  г / сут, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус). Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или солевых заменителей, в которых содержится калий, в частности у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезный, иногда летальный аритмии. При необходимости проведения такого параллельного лечения следует регулярно определять уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Связанные с индапамидом

#### Водный и электролитный баланс

##### *Уровень натрия в плазме крови*

Концентрацию натрия в плазме крови необходимо определять перед началом лечения и через равные промежутки времени во время лечения. Все диуретики могут вызывать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Поскольку уменьшение концентрации натрия в плазме крови вначале может быть бессимптомным, необходим регулярный мониторинг. У пациентов пожилого возраста и больных циррозом печени определение концентрации натрия в плазме крови нужно осуществлять чаще (см. Раздел «Передозировка» и «Побочные реакции»).

Гипонатриемия с гиповолемией может быть причиной дегидратации и ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря хлорид-ионов может привести ко вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень этого эффекта незначительны.

##### *Уровень калия*

Главным риском лечения тиазидами и тиазидными диуретиками является снижение концентрации калия и гипокалиемии. У пациентов, которые плохо питаются и / или принимают сразу несколько препаратов, у пациентов пожилого возраста, у больных циррозом печени и асцитом, с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью необходимо предупредить появление гипокалиемии ( $<3,4$  ммоль / л).

У таких пациентов гипокалиемия увеличивает кардиотоксичность препаратов наперстянки и риск появления аритмий.

Пациенты с удлинением интервала QT также находятся под определенным риском, когда причина может быть либо наследственная, или ятрогенная.



Гипокалиемия (а также брадикардия) таким образом является фактором, вызывает развитие опасных аритмий, в частности полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», иногда с летальным исходом.

Во всех случаях таким больным нужно чаще контролировать уровень калия в плазме крови. Первое измерение концентрации калия в плазме крови следует провести в течение первой недели после начала лечения.

При обнаружении низких уровней калия следует провести корректировку дозы.

#### *Уровень кальция*

Тиазидные и родственные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать незначительное транзитное увеличение концентрации кальция в плазме крови. Стойкая гиперкальциемия может быть обусловлена наличием гиперпаратиреоза. Поэтому лечение диуретиком следует прекратить до проверки функции паращитовидных желез.

#### *Глюкоза в крови*

У больных сахарным диабетом важно контролировать уровень глюкозы в крови, в частности при гипокалиемии.

#### *Мочевая кислота*

У пациентов с гиперурикемией может наблюдаться тенденция к приступам подагры.

#### *Функции почек и диуретики*

Тиазидные и родственные диуретики эффективны при нормальной функции почек или при незначительном ее нарушении (уровень креатинина в плазме крови взрослых <25 мг / л или 220 мкмоль / л).

У пациентов пожилого возраста уровень креатинина в плазме крови следует корректировать относительно возраста, массы тела и пола, согласно формуле Кокрофта:

клиренс креатинина (140 - возраст) × масса тела / 0,814 × уровень креатинина в плазме крови

где: возраст выраженный в годах; масса тела - в килограммах; уровень креатинина в плазме крови - в мкмоль / л.

Эта формула подходит для мужчин пожилого возраста и должна быть адаптирована для женщин путем умножения результата на 0,85.

Гиповолемия, возникающее в начале лечения из-за потери воды и натрия вследствие применения диуретика, может вызвать снижение клубочковой фильтрации. Это может привести к увеличению уровня мочевины и креатинина в плазме крови. У пациентов с нормальной функцией почек такая транзиторная функциональная почечная недостаточность исчезает без каких-либо последствий, но при уже существующей почечной недостаточности она может усилиться.

### *Спортсмены*

Спортсменам следует учитывать, что препарат содержит активное вещество (индапамид), что может вызвать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

### *Острая миопия и вторичная глаукома*

Сульфаниламиды или производные сульфонамида, лекарственные средства, могут вызвать идиосинкратический реакцию, что приводит к транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Нелеченная острая глаукома может привести к постоянной потере зрения. Первичным лечением является прекращение приема препаратов можно быстрее. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться быстрое медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя анамнез аллергии на сульфонамид или пенициллин.

### *Вспомогательные вещества*

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа, нарушением всасывания глюкозы и / или галактозы.

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) / дозу натрия, то есть почти свободный от натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Две действующие вещества при применении отдельно или в комбинации в виде препарата Ко-Пренеса® не влияют на способность управлять автотранспортом или другими механизмами, но у некоторых пациентов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при одновременном применении с другими

антигипертензивными препаратами. Как следствие, способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами может ухудшиться.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность

Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность.

#### *Специальные предостережения, связанные с периндоприлом*

Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности нет, однако нельзя исключать небольшое повышение этого риска. В случаях, когда продолжение лечения гипотензивными лекарственными средствами считается обязательным, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Известно, что прием ингибиторов АПФ в течение II и III триместров беременности оказывает токсическое воздействие на эмбрион (нарушение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и на организм новорожденного ребенка (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если же прием ингибиторов АПФ имел место во II и III триместрах, рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и строения черепа новорожденного.

За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

#### *Специальные предостережения, связанные с индапамидом*

Количество данных (менее 300 случаев беременности) по применению индапамида при беременности ограничено. Следствием длительного применения тиазидных диуретиков на III триместра может быть снижение объема циркулирующей крови беременной женщины и маточно-плацентарного

кровенаполнения, что может привести фетоплацентарную ишемию и задержку развития плода. Исследования на животных не свидетельствуют о прямых или косвенных вредных эффектах по репродуктивной токсичности.

В качестве меры пресечения, желательно избегать применения индапамида при беременности.

#### Период кормления грудью

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Необходимо принять решение о прекращении кормления грудью или отмены препарата, учитывая важность терапии для матери.

#### *Специальные предостережения, связанные с периндоприлом*

Применение периндоприла в период кормления грудью не рекомендуется в связи с отсутствием данных по применению этой категории пациентов. Следует отдать предпочтение альтернативному лечению с доказанным профилем безопасности, особенно в период кормления грудью новорожденного или недоношенного младенца.

#### *Специальные предостережения, связанные с индапамидом*

Недостаточно информации о проникновении индапамида / метаболитов в грудное молоко. Может возникнуть повышенная чувствительность к лекарственным средствам, производным сульфонамида и гипокалиемии. Нельзя исключать риск для новорожденных / младенцев. Индапамид относится к тиазидным диуретикам, которые в период кормления грудью подавляют выделение молока.

Индапамид противопоказан во время кормления грудью.

#### Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния на фертильность у самок и самцов крыс. Влияние на фертильность человека отсутствует.

#### **Способ применения и дозы**

Для перорального применения.

*Ко-Пренеса®*, 2 мг / 0,625 мг

Обычная доза составляет 1 таблетку Ко-Пренеса®, 2 мг / 0,625 мг, в сутки в виде однократного дозирования, которую желательно принять утром перед едой. Если артериальное давление не регулируется в течение одного месяца лечения, дозу можно удвоить.

*Ко-Пренеса®, 4 мг / 1,25 мг*

Таблетки Ко-Пренеса®, 4 мг / 1,25 мг, показаны пациентам, у которых артериальное давление должным образом не регулируется монотерапией периндоприлом.

Обычная доза составляет 1 таблетку Ко-Пренеса®, 4 мг / 1,25 мг в сутки в виде однократного дозирования, которую желательно принять утром перед едой.

При возможности рекомендуется индивидуальное титрование дозы по компонентам. Таблетку Ко-Пренеса®, 4 мг / 1,25 мг, следует назначать, когда артериальное давление должным образом не регулируется таблетками Ко-Пренеса®, 2 мг / 0,625 мг (когда это допустимо).

При наличии клинических показаний принимается решение о непосредственном переходе от монотерапии периндоприлом к приему таблеток Ко-Пренеса®, 4 мг / 1,25 мг.

*Ко-Пренеса®, 8 мг / 2,5 мг*

Таблетки Ко-Пренеса®, 8 мг / 2,5 мг, показаны для лечения артериальной гипертензии как замена у пациентов, уже принимающих периндоприл и индапамид отдельно в тех же дозах.

Обычная доза составляет 1 таблетку Ко-Пренеса®, 8 мг / 2,5 мг в сутки в виде однократного дозирования, которую желательно принять утром перед едой.

Максимальная суточная доза составляет 1 таблетку Ко-Пренеса®, 8 мг / 2,5 мг.

### Особые группы

Пациенты пожилого возраста (см. Раздел «Особенности применения»)

*Ко-Пренеса®, 2 мг / 0,625 мг*

Лечение следует начинать с обычной дозы - 1 таблетка Ко-Пренеса®, 2 мг / 0,625 мг, в сутки.

*Ко-Пренеса®, 4 мг / 1,25 мг*

Лечение следует начинать в соответствии с реакцией артериального давления и функции почек.

*Ко-Пренеса®*, 8 мг / 2,5 мг

Пациентам пожилого возраста уровень креатинина в плазме крови следует корректировать в соответствии с возрастом, массы тела и пола. Если функция почек в норме, пациентам пожилого возраста можно назначать лечение в соответствии с реакцией артериального давления.

#### Нарушение функции почек

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

При нарушении функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл / мин) лечение препаратом противопоказано. Для пациентов с нарушениями функции почек средней степени (клиренс креатинина 30-60 мл / мин) рекомендуется начинать лечение с применением соответствующих доз отдельных компонентов препарата. Пациенты с клиренсом креатинина  $\geq$  60 мл / мин не требуются коррекции дозы. Обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия в плазме крови.

*Ко-Пренеса®* 8 мг / 2,5 мг

При нарушении функции печени тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл / мин) лечение препаратом противопоказано. Пациенты с нарушениями функции печени умеренной степени не требуются коррекции дозы.

#### Нарушение функции печени

При нарушении функции печени тяжелой степени лечения противопоказано.

Пациентам с нарушениями функции печени средней степени коррекции дозы не требуется.

#### **Дети**

Препарат не рекомендуется применять детям из-за недостатка данных по безопасности и эффективности для этой группы пациентов.

#### **Передозировка**

Возможно возникновение следующих симптомов: артериальная гипотензия, тошнота, рвота, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия вплоть до анурии (вследствие гиповолемии), а также циркуляторный

шок. Могут возникнуть нарушения водно-электролитного баланса (снижение уровня калия и натрия в плазме крови), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение (пальпитация), брадикардия, тревожность, кашель.

*Лечение.* Меры первой помощи включают быстрое выведение препарата из организма - промывание желудка и / или прием активированного угля, после этого следует нормализовать водно-электролитный баланс в условиях стационара. В случае возникновения значительной артериальной гипотензии пациенту нужно принять горизонтальное положение с низким изголовьем. Рекомендованное лечение следует проводить внутривенным введением 0,9% раствора натрия хлорида или применять любой другой метод волемиического увеличения. Периндоприл можно удалить из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Побочные реакции**

### Итог профиля безопасности

Применение периндоприла подавляет РААС и имеет тенденцию к снижению потерь калия, вызванных индапамидом.

В 2% пациентов, получавших таблетки Ко-Пренесте 2 мг / 0,625 мг, наблюдается гипокалиемия (уровень калия <3,4 ммоль / л).

В 4% пациентов, получавших таблетки Ко-Пренесте 4 мг / 1,25 мг, наблюдается гипокалиемия (уровень калия <3,4 ммоль / л).

У 6% пациентов, получавших таблетки Ко-Пренесте 8 мг / 2,5 мг, наблюдается гипокалиемия (уровень калия <3,4 ммоль / л).

Чаще всего наблюдаются такие побочные реакции:

- с периндоприлом: головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия, нарушения зрения, вертиго, шум в ушах, гипотония, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения
- с индапамидом: реакции гиперчувствительности, в основном дерматологические, у пациентов со склонностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезные высыпаний.

### Список побочных реакций

Побочные эффекты, которые могут появиться во время лечения, классифицированные по следующей частотой:

очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1 / 100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1 / 1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1 / 10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Система органов	Побочные реакции	Частота	
		периндоприл	индапамид
Инфекции и инвазии	ринит	Очень редко	-
Со стороны системы крови и лимфатической системы	эозинофилия	Невидомо <sup>1)</sup>	-
	агранулоцитоз <sup>2)</sup>	Очень редко	Очень редко
	апластическая анемия	-	Очень редко
	панцитопения	Очень редко	-
	лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения <sup>2)</sup>	Очень редко	-
	гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	тромбоцитопения <sup>2)</sup>	Очень редко	Очень редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (преимущественно дерматологические, у пациентов, склонных к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпаний)	-	часто
Нарушение метаболизма и расстройства питания	Гипогликемия <sup>3)</sup>	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	Гиперкалиемиа, обратная при видмини <sup>2)</sup>	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	Гипонатриемия <sup>2)</sup>	Нечасто <sup>1)</sup>	неизвестно
	гиперкальциемия	-	Очень редко



Потеря калия при гипокалиемии, особенно серьезная, у некоторых пациентов с высоким рисиком <sup>2)</sup>	-	нечасто	
Психические расстройства	расстройства настроения	нечасто	
	расстройства сна	нечасто	
	спутанность сознания	Очень редко	-
Со стороны нервной системы	головокружение	часто	-
	Головная боль	часто	редко
	парестезии	часто	редко
	извращение вкуса	часто	-
	сонливость	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	обморок	Нечасто <sup>1)</sup>	неизвестно
	Инсульт, возможно вторичный по чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким рисиком <sup>2)</sup>	Очень редко	-
Возникновение печеночной энцефалопатии при печеночной недостаточности <sup>2)</sup>	-	неизвестно	
Со стороны органов зрения	ухудшение зрения	часто	неизвестно
	Миопия <sup>2)</sup>	-	неизвестно
	размытое зрение	-	неизвестно
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	вертиго	часто	редко
	Звон в ушах	часто	-
Со стороны сердца	учащенное сердцебиение	Нечасто <sup>1)</sup>	-

тахикардия	Нечасто <sup>1)</sup>	-	
Стенокардия <sup>2)</sup>	Очень редко	-	
Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, артериальную фибрилляции)	Очень редко	Очень редко	
Инфаркт миокарда, возможно после чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском <sup>2)</sup>	Очень редко	-	
Пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально летальная) <sup>3)</sup>		неизвестно	
Со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (и проявления, связанные с гипотонией) <sup>2)</sup>	часто	Очень редко
	васкулит	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	феномен Рейно	неизвестно	-
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	кашель <sup>2)</sup>	часто	-
	одышка	часто	-
	бронхоспазм	нечасто	-
	эозинофильная пневмония	Очень редко	-
Со стороны пищеварительного тракта	Боль в животе	часто	-
	запор	часто	редко
	диарея	часто	-
	диспепсия	часто	-
	тошнота	часто	редко
	рвота	часто	нечасто
	Сухость во рту	нечасто	редко
панкреатит	Очень редко	Очень редко	

Со стороны пищеварительной системы	Гепатит <sup>2)</sup>	Очень редко	неизвестно
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	зуд	часто	-
	высыпания	часто	-
	Макуло-папулезные высыпания	-	часто
	Кропивьянка <sup>2)</sup>	нечасто	Очень редко
	Ангioneвротический набряк <sup>2)</sup>	нечасто	Очень редко
	пурпура	-	нечасто
	гипергидроз	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	реакция фоточувствительности	Нечасто <sup>1)</sup>	неизвестно
	пемфигоид	нечасто	-
	Усиление симптомов псориаза	Редко <sup>1)</sup>	-
	мультиформная эритема	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
	судороги мышц	часто	-
	Осложнения уже имеющегося острого диссеминированного красной волчанки	-	неизвестно
	артралгия	Нечасто <sup>1)</sup>	-
Со стороны мочевыделительной системы	миалгия	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	почечная недостаточность	нечасто	-
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	эректильная дисфункция	нечасто	-
Общие реакции и нарушения в месте введения	астения	часто	-
	Боль в груди	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	недомогание	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	периферические отеки	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	пирексия	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	усталость	-	редко
Исследование	Повышение уровня мочевины в плазме крови	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	Повышение уровня креатинина в плазме крови	Нечасто <sup>1)</sup>	-
	Повышение уровня билирубина в плазме крови	редко	-
	Повышение уровня ферментов печени	редко	неизвестно
	Снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов <sup>2)</sup>	Очень редко	-
	Повышение уровня глюкозы в плазме крови	-	неизвестно
	Повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови	-	неизвестно
	Удлинение интервала QT на ЕКГЗ)	-	неизвестно
Травмы, отравления и осложнения после процедур	падение	Нечасто <sup>1)</sup>	-

1) Частота побочных реакций рассчитана на основании спонтанных сообщений в течение клинических исследований.

2) См. «Особенности применения».

3) См. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения».

Сообщалось о случаях синдрома неадекватной секреции АДГ (СНС АДГ). СНС АДГ можно рассматривать как очень редко, но возможно осложнение, связанное с терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

#### Отчет о подозреваемых побочных реакции

Отчет о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет вести непрерывное наблюдение баланса «польза / риск» лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны подавать информацию о любых предполагаемых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 9 блистеров в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).