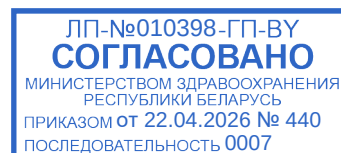


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Пренесса, 2 мг/0,625 мг, таблетки

Ко-Пренесса, 4 мг/1,25 мг, таблетки



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: периндоприла эрбумин и индапамид.

2.1 Общее описание

Периндоприла эрбумин и индапамид

2.2 Качественный и количественный состав

Ко-Пренесса, 2 мг/0,625 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг периндоприла эрбумина и 0,625 мг индапамида.

Ко-Пренесса, 4 мг/1,25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина и 1,250 мг индапамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата - лактозы моногидрат.

	Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг	Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг
Количество лактозы моногидрата в одной таблетке	31,211 мг	62,422 мг

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки круглой формы белого или почти белого цвета, слегка двояковыпуклые, с фаской и гравировкой короткой линии на одной стороне (для дозировки 2 мг/0,625 мг).

Таблетки круглой формы белого или почти белого цвета, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне и фаской (для дозировки 4 мг/1,25 мг).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипертензия

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Ко-Пренесса принимают по 1 таблетке в день, желательно утром перед приемом пищи. Если артериальное давление не снижается в течение 1 месяца лечения, то необходимо удвоить дозировку.

Особые группы пациентов

Дети

Ко-Пренесса таблетки не рекомендуются к применению у детей и подростков до 18 лет, потому что эффективность и переносимость периндоприла в монотерапии или в комбинации не установлена.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны корректироваться с учетом возраста, веса и пола. Пациентам пожилого возраста препарат назначают при условии сохраненной функции почек, при этом следует контролировать степень снижения АД.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин).

При умеренной почечной недостаточности (КК 30-60 мл/мин) максимальная суточная доза - одна таблетка Ко-Пренессы в день.

Пациентам с КК ≥ 60 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к периндоприлу, индапамиду, ингибиторам АКФ и сульфонидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- ангионевротический отек на фоне терапии ингибиторами АКФ в анамнезе
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек (см. раздел 4.4)
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (в отсутствии базисной терапии)
- выраженная или умеренная почечная недостаточность (КК < 60 мл/мин)
- гемодиализ
- тяжелая печеночная недостаточность
- печеночная энцефалопатия
- гипокалиемия
- одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
- пациенты с неизлечимой декомпенсированной сердечной недостаточностью
- одновременное применение с комбинированной терапией сакубитрил/валсартаном. Ко-Пренессу не следует принимать ранее чем 36 часов после последнего приема сакубитрил/валсартана (см. раздел 4.4 и 4.5)
- экстракорпоральное лечение, ведущее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5)
- выраженный двухсторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4)
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие для периндоприла и индапамида

При применении низких доз фиксированной комбинации периндоприл/ индапамид таблетки 2,5 мг/0,625 мг не выявлено значительного снижения частоты побочных

реакций по сравнению с применением каждого из компонентов препарата в минимальных рекомендуемых дозах, за исключением гипокалиемии. Повышенная частота идиосинкразических реакций не может быть исключена, если пациент принимает одновременно два новых для него гипотензивных препарата. Для минимизации риска необходимо внимательно наблюдать за состоянием пациента.

Литий

Использование препаратов лития с комбинацией периндоприла и индапамида не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Связанные с периндоприлом

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому не рекомендуется двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена (см. Разделы 4.5 и 5.1).

Если же терапия двойной блокадой РААС считается абсолютно необходимой, то ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов и АД.

Пациентам с диабетической нефропатией не следует применять одновременно ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Риск развития нейтропии на фоне приема ингибиторов АКФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого лекарственного средства и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у пациентов без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у пациентов с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия).

После отмены приема ингибиторов АКФ клинические признаки нейтропии проходят самостоятельно.

С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида и при их совместном применении, особенно у пациентов с исходным нарушением функции почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, ангина, лихорадка) (см. разделы 4.5 и 4.8).

Гиперчувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке)

При приеме ингибиторов АКФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата Ко-Пренесса должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых связок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При

появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. У лиц негроидной расы с отягощенным анамнезом риск ангионевротического отека повышен по сравнению с пациентами других рас.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АКФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АКФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности фермента С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АКФ. У пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АКФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Комбинированный прием периндоприла с сакубитрил/валсартаном противопоказан в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Комбинацию сакубитрил/валсартана не следует принимать ранее чем 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если лечение сакубитрил / валсартаном прекращено, терапию периндоприлом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрил / валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (ИНЭ) (например, рацекадотрила) и ингибиторов АКФ может также увеличить риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5). Следовательно, перед началом терапии ингибиторами (ИНЭ) (например, рацекадотрилом) у пациентов, принимающих периндоприл, необходима тщательная оценка соотношения пользы и риска.

Одновременный прием ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Пациенты, получавшие одновременно ингибитор mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптины (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), могут иметь более высокий риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с дыхательной недостаточностью или без нее) (см. раздел 4.5).

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АКФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АКФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АКФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактикоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АКФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни

анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АКФ перед каждой процедурой афереза.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом обычно наблюдается низкая клиническая эффективность при применении гипотензивных препаратов, механизм действия которых основан на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. В связи с этим применение данного препарата в таких случаях не рекомендуется.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АКФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие добавки или заменители соли

Как правило, совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих добавок или заменителей соли не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АКФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приёмом ингибитора АКФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АКФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями водно-электролитного баланса)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии (в том числе, двусторонним), хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени, сопровождающегося отеками и асцитом.

Применение ингибиторов АКФ вызывает блокаду РААС и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать комбинацию периндоприла и индапамида в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата Ко-Пренесса необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз комбинации периндоприла и индапамида.

Пациенты с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АКФ оказывает благоприятное действие у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства провести невозможно. У пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида. У некоторых пациентов может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) и пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида и под постоянным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: комбинация периндоприла и индапамида должна использоваться совместно с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата Ко-Пренесса пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови (см. раздел 4.5).

Этнические различия

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

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АКФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АКФ длительного действия, в том числе периндоприла, за 12 ч до хирургического вмешательства.

Аортальный стеноз/Митральный стеноз/Гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АКФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и при митральном стенозе.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АКФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи на фоне приема ингибиторов АКФ пациенту следует обратиться к врачу. При значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АКФ следует прекратить прием препарата.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АКФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (> 70 лет), сахарный диабет, некоторые

сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, другие ингибиторы АКФ, антагонисты рецептора ангиотензина-II, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г / день, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм) (особенно у пациентов со сниженной функцией почек). Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функций печени, особенно в случае дисбаланса электролитов, прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата Ко-Пренесса.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности. В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс/Содержание ионов натрия в плазме крови

До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические средства способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам пожилого возраста. Это должно быть еще чаще у пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени.

Содержание ионов калия в плазме крови

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Гипокалиемия может вызывать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном, на фоне тяжелой гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3.4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно, аритмии типа "пируэт", которая может быть фатальной. Во всех

описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемия, обнаруженная в связи с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может плохо поддаваться лечению, если не вносится коррекция уровня магния в сыворотке крови.

Магний в плазме крови

Было показано, что тиазиды и связанные с ними диуретики, включая индапамид, увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомagneмией (см. разделы 4.5 и 4.8).

Содержание ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания ионов кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в плазме крови

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

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с сохраненной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 2,5 мг/дл или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста КК рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола по формуле Кокрофта:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела}}{0,814 \times \text{уровень креатинина в плазме крови}}$$

где: возраст - в годах,

масса тела - в килограммах,

уровень креатинина в плазме – в мкмоль/л.

Формула рассчитана на пожилого пациента мужского пола, для адаптации к женщине результат следует умножить на 0,85.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с выпадением

поля зрения, переходящей миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах, что обычно наблюдается в течение нескольких часов до недель с момента начала приема препарата. Отсутствие лечения острой закрытоугольной глаукомы может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение заключается в срочном прекращении приема лекарственного средства. При неконтролируемом внутриглазном давлении может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергических реакций на сульфонамид или пенициллин.

Периндоприл и индапамид

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии, могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности, особенно, если оба активных компонента являются новыми для пациента. В этом случае лечение препаратом Ко-Пренесса следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, в том числе, двусторонним). Поэтому при наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

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

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Содержание калия

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общего дефицита лактазы или нарушения всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть по существу не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При комбинированном приеме лития и ингибиторов АКФ отмечены случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и развития токсического действия лития. Сочетанный прием периндоприла и препаратов лития не рекомендуется, но при его необходимости следует тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

Баклофен усиливает выраженность гипотензивного эффекта (необходимо контролировать уровень АД и дозу Ко-Пренессы).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе ацетилсалициловая кислота в дозе ≥ 3 г/день, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВС, снижают гипотензивный эффект ингибиторов АКФ. Кроме того, отмечено, что НПВС и ингибиторы АКФ оказывают аддитивный эффект на повышение уровня калия в плазме крови, приводя к ухудшению функции почек. Указанное действие носит обратимый характер, но в редких случаях может развиваться острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушением функции почек, например, у пожилых пациентов или при обезвоженности. У таких пациентов перед началом лечения следует оценить функциональную активность почек и, при необходимости, обеспечить достаточную гидратацию организма. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить мониторинг функции почек.

Комбинированный прием трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АКФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления и повышению риска развития ортостатической гипотензии.

Кортикостероиды и тетракозактид уменьшают гипотензивное действие Ко-Пренесса (задержка воды и соли, вызванная действием кортикостероидов).

Одновременный прием гипотензивных препаратов других групп может привести к усилению гипотензивного эффекта.

Ингибиторы АКФ уменьшают потерю калия, вызываемую диуретиками.

Хотя обычно содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получавших периндоприл/индапамид, может развиваться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащие добавки или заменители соли могут привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении периндоприл/индапамида с другими препаратами, повышающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающее мочегонное средство, подобное амилориду. Поэтому сочетание периндоприла / индапамида с вышеуказанными препаратами не рекомендуется.

Если показано сопутствующее применение ввиду выраженной гипокалиемии, препараты должны использоваться с особой осторожностью и с частым мониторингом содержания калия в сыворотке и ЭКГ.

Совместный прием ингибиторов АКФ и противодиабетических препаратов (инсулины, сульфонамиды) может привести к усилению гипогликемического эффекта. Наступление эпизодов гипогликемии крайне редко (улучшение переносимости глюкозы приводит к снижению потребности в инсулине).

При комбинированном приеме ингибиторов АКФ с аллопуринолом, цитостатиками или иммунодепрессантами, системными кортикостероидами или прокаинамидом повышается риск развития лейкопении.

Ингибиторы АКФ могут потенцировать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих препаратов.

Предварительная терапия диуретическими препаратами в высоких дозах, особенно у пациентов со снижением ОЦК и/или электролитными нарушениями, в начале терапии ингибитором АКФ может привести к выраженному снижению АД и риску наступления гипотензии.

Имеются редкие сообщения о нитритоидных реакциях (покраснение лица, тошнота, рвота и гипотензия) у пациентов, проходящих инъекционную терапию *препаратами золота (ауротималат золота)* и сопутствующее лечение ингибиторами АКФ.

Антиаритмические препараты класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол), некоторые нейролептики (хлорпромазин, циаемемазин, левопромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульпирид, сульпирид, сультоприд, тиаприд), производные бутирофенона (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид), бепридил, сизаприд, дифеманил, эритромицин (внутривенно), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин (внутривенно), метадон, астемизол, терфенадин в комбинации с индапамидом повышают риск развития желудочковой аритмии (в частности, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). Гипокалиемия способствует развитию этого эффекта, в связи с чем необходим постоянный контроль уровня калия, своевременная коррекция при необходимости и мониторинг интервала QT.

При одновременном применении индапамида и *препаратов, снижающих уровень калия (амфотерицин В внутривенно, глюко- и минералокортикоиды при системном применении, тетракозактид, стимулирующие слабительные средства)* повышается риск развития гипокалиемии. Следует контролировать концентрацию калия и, при необходимости, корректировать ее. При необходимости назначения слабительных средств следует использовать препараты без стимулирующего действия на моторику кишечника.

Препараты наперстянки: гипокалиемия и/или гипوماгнемия, способствует токсическому действию наперстянки. Рекомендуется проводить мониторинг уровня калия, магния в плазме крови и ЭКГ контроль и, при необходимости, коррекция.

Аллопуринол: одновременное лечение с индапамидом может увеличить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен): Несмотря, что рациональные комбинации полезны для некоторых пациентов, гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом) все еще могут проявляться. Необходимо проводить мониторинг уровня калия плазмы крови и ЭКГ, и при необходимости, нужно пересмотреть лечение.

Молочнокислый ацидоз на фоне приема *метформина* связан, по-видимому, с функциональной почечной недостаточностью, которая обусловлена действием индапамида. Не следует использовать метформин, если уровень сывороточного креатинина превышает 1,5 мг/дл (135 мкмоль/л) у мужчин и 1,2 мг/дл (110 мкмоль/л) - у женщин.

При значительной дегидратации организма, вызванной приемом *диуретических препаратов*, повышается риск развития почечной недостаточности на фоне применения *йодсодержащих контрастных веществ* в высоких дозах. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо провести регидратацию.

При одновременном применении *с солями кальция* возможно увеличение содержания кальция в плазме крови в результате снижения его экскреции с мочой.

При применении Ко-Пренессы на фоне постоянного применения *циклоsporина* повышается уровень креатинина в плазме даже при нормальном состоянии водно-электролитного баланса.

Экстракорпоральное лечение: Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с определенными мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильные мембраны) и аферез липопротеинов

низкой плотности декстран сульфатом ввиду повышенного риска возникновения тяжелых анафилактикоидных реакций. Если требуется такое лечение, то следует принимать во внимание применение другого типа диализной мембраны или другой класс гипотензивного препарата.

Сакубитрил/валсартан: Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизина и АКФ могут повысить риск возникновения ангионевротического отека. Прием сакубитрила/валсартана нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы терапии периндоприлом. Терапию периндоприлом нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

При одновременном применении ингибиторов АКФ с циклоспорином может возникать гиперкалиемия. Рекомендуется контроль содержания калия в сыворотке крови.

Гиперкалиемия может возникать при одновременном применении ингибиторов АКФ с гепарином. Рекомендуется мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Ко-Пренесса противопоказано в период беременности и кормления грудью.

Связанные с периндоприлом

В течение первого триместра беременности применение ингибиторов АКФ не рекомендуется (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АКФ во время второго и третьего триместра беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности после применения ингибиторов АКФ в первом триместре беременности не являются убедительными. Тем не менее, нельзя исключать небольшое увеличение риска. Если продолжение лечения ингибиторами АКФ считается обязательным, пациенток, которые планируют беременность, необходимо перевести на альтернативные гипотензивные препараты, имеющие подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. При подтверждении беременности лечение ингибиторами АКФ должно быть сразу же остановлено и, при необходимости, начато альтернативное лечение.

Известно, что воздействие ингибиторов АКФ во втором и третьем триместрах беременности индуцирует фетотоксичность (нарушение функции почек, олигогидрамниоз, отсроченная оссификация черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотония, гиперкалиемия) (см. также раздел 5.3).

Если женщина принимала ингибитор АКФ во время 2-го триместра беременности, ребенку рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АКФ в период беременности, должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития артериальной гипотензии.

Связанные с индапамидом

Длительный прием тиазидов в третьем триместре беременности может привести к уменьшению объема плазмы у матери, а также к снижению маточно-плацентарного кровотока, что в свою очередь может спровоцировать фето-плацентарную ишемию и задержку роста. Кроме того, были зарегистрированы некоторые редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных после кратковременного воздействия препарата.

Кормление грудью

Применение комбинации периндоприла и индапамида в период лактации не рекомендовано.

Поскольку данные о применении периндоприла во время кормления грудью отсутствуют, в этот период не рекомендуется применять периндоприл и предпочтительно использовать другие препараты с доказанной безопасностью применения во время кормления грудью, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Имеется недостаточно информации о проникновении индапамида и его метаболитов в женское молоко. Возможно возникновение повышенной чувствительности к производным сульфонида, гипокалиемии и ядерной желтухи. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Индапамид тесно взаимосвязан с тиазидовыми диуретиками, которые во время кормления грудью приводят к снижению или даже подавлению лактации. Индапамид не рекомендован во время кормления грудью.

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

Действие веществ, входящих в состав препарата Ко-Пренесса, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых пациентов в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть снижена.

4.8. Нежелательные реакции

а. Краткое описание профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемые побочные реакции наблюдаются:

- связано с *периндоприлом*: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушение зрения, шум в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астения
- связано с *индапамидом*: гипокалиемия, реакции гиперчувствительности, главным образом кожные реакции, у лиц с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макуло-папулезным высыпаниям.

В. Табулированный список нежелательных реакций

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$ от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq$ от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных))

Класс системы органов MedDRA	Нежелательные реакции	Частота	
		периндоприл	индапамид
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень часто	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко

системы	Панцитопения	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. Раздел 4.4)	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см.раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (в основном, кожные реакции, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции АДГ (SIADH)	Редко	-
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-
	Гипонатриемия (см.раздел 4.4)	Нечасто*	Нечасто
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
	Гипокалиемия (см.раздел 4.4)	-	Часто
	Гипохлоремия	-	Редко
	Гипомагниемия	-	Редко
Психические нарушения	Перепады настроения	Нечасто	-
	Нарушения сна	Нечасто	-
	Депрессия	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезии	Часто	Редко
	Дисгевзия	Часто	-
	Сонливость	Нечасто*	-
	Временная потеря сознания (синкопе)	Нечасто*	Неизвестно
	Нарушение мозгового кровообращения, возможно, связанное с выраженной гипотензией у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Возможность возникновения печеночной энцефалопатии при печеночной недостаточности (см.разделы 4.3 и 4.4)	-	Неизвестно
Нарушения со стороны органов зрения	Нарушение зрения	Часто	Неизвестно
	Миопия (см.раздел 4.4)	-	Неизвестно
	Затуманивание зрения	-	Неизвестно
	Хориоидальный выпот	-	Неизвестно
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Часто	Редко
	Шум в ушах	Часто	-
Нарушения со стороны сердца	Учащенное сердцебиение	Нечасто*	-
	Тахикардия	Нечасто*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-

	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, связанный с выраженной гипотензией у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Мерцательная аритмия типа torsade de pointes (с возможным летальным исходом) (см.разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и последствия, связанные с гипотензией) (см.раздел 4.4)	Часто	Очень редко
	Васкулиты	Нечасто*	-
	Приливы жара	Редко	-
	Феномен Рейно	Неизвестно	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см.раздел 4.4)	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-
Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного 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
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см.раздел 4.4)	Очень редко	Неизвестно
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-
	Сыпь	Часто	-
	Сыпь макулопапулезная	-	Часто
	Крапивница (см.раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Ангioneвротический отек (см.раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Пурпура	-	Нечасто
	Повышенное потоотделение	Нечасто	-
	Реакции фоточувствительности	Нечасто*	Неизвестно
	Пемфигоид	Нечасто*	-
	Обострение псориаза	Редко*	-
	Мультиформная эритема	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
Нарушения со стороны опорно-двигательного	Мышечные судороги	Часто	Неизвестно
	Возможное обострение существующей острой диссеминированной красной	-	Неизвестно

аппарата и соединительной ткани	волчанки		
	Артралгия	Нечасто*	-
	Миалгия	Нечасто*	-
	Мышечная слабость	-	Неизвестно
	Рабдомиолиз	-	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	Нечасто	-
	Анурия/олигурия	Редко	-
	Острая почечная недостаточность	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	-
	Боли в грудной клетке	Нечасто*	-
	Недомогание	Нечасто*	-
	Периферические отеки	Нечасто*	-
	Гипертермия	Нечасто*	-
	Усталость	-	Редко
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто*	-
	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови	Нечасто*	-
	Повышение уровня билирубина в сыворотке крови	Редко	-
	Повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови	Редко	Неизвестно
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Гипергликемия	-	Неизвестно
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неизвестно
	Удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения	Нечасто*	-

* Частота, рассчитанная на основании клинических испытаний для нежелательных явлений, выявленных из спонтанного отчета.

Описание отдельных побочных реакций

Во время исследований II и III фаз, при сравнении 1,5 и 2,5 мг индапамида, анализ калия в плазме показал дозозависимый эффект индапамида:

- Индапамид 1,5 мг: калий в плазме крови <3,4 ммоль/л наблюдался у 10% пациентов и <3,2 ммоль / л у 4% пациентов после 4-6 недель лечения. Через 12 недель лечения среднее падение калия в плазме крови составляло 0,23 ммоль/л.
- Индапамид 2,5 мг: калий в плазме крови <3,4 ммоль/л наблюдался у 25% пациентов и <3,2 ммоль / л у 10% пациентов после 4-6 недель лечения. Через 12 недель лечения среднее падение калия в плазме крови составляло 0,41 ммоль/л.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Тел.: + 7 7172 235 135
Адрес эл. почты: farm@dari.kz
Веб сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29
Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»
Тел.: + 374 60 83 00 73
Адрес эл. почты: admin@pharm.am; vigilance@pharm.am; letters@pharm.am
Веб-сайт: http://www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
Тел.: + 996 (312) 21 92 86
Адрес эл. почты: dlomt@pharm.kg
Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы: выраженная гипотензия, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, анурией и нарушениями водно-электролитного баланса.

Лечение: симптоматическое, промывание желудка адсорбентами и сульфатом натрия, внутривенное введение растворов для восполнения дефицита жидкости, коррекция электролитного баланса. При развитии выраженной гипотензии пациента необходимо поместить в положение «лежа», голова должна быть опущена. В случае необходимости пациента помещают в палату интенсивной терапии. Гемодиализ (следует избегать использования полиакрилонитриловых высокопроточных мембран).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы в комбинации с другими препаратами. АКФ ингибиторы в комбинации с диуретиками. Периндоприл в комбинации с диуретиками.

Код АТХ: C09BA04

5.1.1. Механизм действия

Связанный с периндоприлом:

Периндоприл - ингибитор АКФ, который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II - вещество, обладающее сосудосуживающими свойствами. Кроме того, АКФ стимулирует секрецию альдостерона и усиливает распад сосудорасширяющего соединения брадикинина до неактивных гептапептидов. Это приводит к снижению секреции альдостерона, вследствие этого, по принципу обратной связи, увеличивается активность ренина в плазме крови. При длительном применении уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. При этом не наблюдается задержки солей и воды или рефлекторной тахикардии. Периндоприл оказывает гипотензивное действие и у пациентов с низким или нормальным уровнем ренина в крови.

Действие периндоприла обусловлено активностью метаболита периндоприлата.

Периндоприл снижает нагрузку на сердце, оказывая сосудорасширяющее действие на вены (по-видимому, путем изменения метаболизма простагландинов), в результате снижается преднагрузка и уменьшается конечно-диастолическое давление; уменьшая ОПСС, что приводит к снижению постнагрузки.

Периндоприл вызывает снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца, снижение ОПСС, увеличение сердечного выброса и сердечного индекса, усиление регионарного кровотока в мышцах. В результате значительно улучшаются результаты пробы с физической нагрузкой.

Связанный с индапамидом:

Индапамид - сульфонамидное производное с индольным кольцом, фармакологически связанное с тиазидной группой диуретиков. Обладает способностью ингибировать реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Вызывает дозозависимое увеличение выделения натрия и хлоридов и, в меньшей степени калия и магния с мочой, тем самым усиливая диурез и оказывая гипотензивное действие.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Ко-Пренесса - комбинация периндоприла, ингибитора ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и индапамида - хлорсульфамоилового диуретика. Фармакологическое действие препарата обусловлено свойствами каждого из компонентов и аддитивным синергизмом обоих компонентов при их сочетании.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Независимо от возраста пациентов Ко-Пренесса оказывает дозозависимое гипотензивное действие на систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) как в положении лежа, так и стоя. Гипотензивный эффект длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем через 1 месяц без тахифилаксии. Прекращение лечения не вызывает резкого эффекта.

Изучение оценки влияния комбинации периндоприла и индапамида на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), по сравнению с эналаприлом при монотерапии (по результатам эхо-КТ), доказало преимущества комбинации периндоприла и индапамида

в снижении индекса массы левого желудочка (по результатам Эхо-КГ) и снижении АД по сравнению с эналаприлом при монотерапии.

Периндоприл эффективен при любой степени артериальной гипертензии: мягкой, умеренной и тяжелой. Снижение диастолического и систолического АД наступает как в положении лежа, так и стоя. Максимум гипотензивного эффекта наблюдается через 4-6 ч после однократного приема и сохраняется на протяжении 24 ч.

Отмечается высокая степень остаточного ингибирования активности АКФ через 24 ч после приема препарата – около 80%.

У пациентов, поддающихся лечению, нормализация АД достигается через 1 месяц и сохраняется без развития рефлекторной тахикардии. Отмена препарата не приводит к гипертензивной реакции. Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами, восстанавливает эластичность основных артерий, корректирует гистоморфологические изменения в резистентных артериях и вызывает регрессию гипертрофии левого желудочка сердца. Назначение, при необходимости, тиазидного диуретика приводит к развитию синергической реакции. Комбинация ингибитора АКФ и тиазидного диуретика снижает риск развития гипокалиемии, которая характерна для приема диуретических препаратов.

При монотерапии индапамидом отмечается длительный гипотензивный эффект, сохраняющийся 24 ч. Гипотензивные свойства проявляются в дозах, при которых индапамид оказывает слабо выраженное диуретическое действие.

Эффективность гипотензивного действия индапамида пропорциональна его способности улучшать эластичность артерий, снижать ОПСС и сопротивление артериол.

Индапамид способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца.

В предельных концентрациях гипотензивная эффективность тиазидных диуретиков или других соответствующих соединений достигает плато и больше не увеличивается, в то время как побочное действие препаратов становится все более и более выраженным. Если лечение неэффективно, то увеличивать дозу препарата не следует.

При краткосрочном, среднесрочном и долгосрочном длительном лечении пациентов с гипертензией индапамид не влияет на липидный обмен (т.е. на содержание триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП) и на углеводный обмен, даже у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

5.1.4. Дети

Данные отсутствуют.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства периндоприла и индапамида не меняются в сравнении с их отдельным применением.

5.2.1. Абсорбция

Периндоприл

После приема внутрь периндоприл быстро абсорбируется. Биодоступность препарата 65 – 70%. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 ч.

Индапамид

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. C_{max} в плазме достигается приблизительно через 1 час после приема.

5.2.2. Распределение

Периндоприл

Объем распределения (V_d) свободного периндоприлата близок к 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови, в основном, с АКФ, составляет 20% и зависит от концентрации препарата.

Индапамид

Связывание с белками плазмы составляет 79%. Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме.

5.2.3. Биотрансформация

Периндоприл

Периндоприл гидролизруется с образованием периндоприлата, который является ингибитором АКФ. Другие продукты метаболизма неактивны. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч. Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биодоступность, поэтому препарат рекомендуется принимать один раз в сутки, утром перед завтраком.

Индапамид

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 14 -24 часа (в среднем 18 часов). Выводится, в основном, с мочой (70% от дозы) и калом (22%) в форме неактивных метаболитов.

5.2.4. Элиминация

Периндоприл

Периндоприлат выводится из организма через почки; период полувыведения ($T_{1/2}$) его свободной фракции составляет около 17 ч, что позволяет достичь стационарного состояния за 4 дня.

У пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной и сердечной недостаточностью, выведение периндоприлата замедляется. Подбор дозы проводится с учетом степени нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК)). При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печеночный клиренс исходной молекулы периндоприла замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозы не требуется.

5.2.5. Линейность (нелинейность)

Связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

5.3. Данные доклинической безопасности

Комбинация периндоприла и индапамида имеет несколько повышенную токсичность по сравнению с отдельными компонентами. Обратимое повреждение почек было выявлено при проведении исследований на крысах, а комбинация периндоприла и индапамида вызвала токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта при исследованиях на собаках. Токсические эффекты, по-видимому, имеют более выраженный характер у самок крыс (по сравнению с периндоприлом). Тем не менее, эти побочные эффекты проявляются на уровнях доз, соответствующих заметному запасу безопасности по сравнению с используемыми терапевтическими дозами. Доклинические исследования, проведенные отдельно с периндоприлом и индапамидом, не показали генотоксического, канцерогенного или тератогенного потенциала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция хлорид гексагидрат
Лактозы моногидрат
Кросповидон
Целлюлоза микрокристаллическая
Натрия гидрокарбонат
Кремния диоксид коллоидный гидратированный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Данные отсутствуют.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 30 °С, в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ламинированной полиамидной/ алюминевой/ поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «КРКА, д.д., Ново место»

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 92 30

Факс: 8 740 740 92 30

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103
Тел.: + 374 11 56 00 11
Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Тел.: + 996 (312) 66 22 50
Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

ТІТІЛІГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕҢ
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО

ПЕЧАТЬЮ

(на _____ листах)

ПАРАК / ЛИСТОВ

КҮНІ / ДАТА 25.06.25

