

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Перинева, 0,625 мг + 2 мг, таблетки

Ко-Перинева, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Ко-Перинева, 2,5 мг + 8 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид + периндоприл.

Ко-Перинева, 0,625 мг + 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 0,625 мг индапамида и 37,515 мг периндоприла эрбумин К, полуфабрикат-гранулы (действующее вещество полуфабриката-гранул: периндоприла эрбумин 2 мг) или 0,625 мг индапамида и 2 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 30,915 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ко-Перинева, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1,25 мг индапамида и 75,03 мг периндоприла эрбумин К, полуфабрикат-гранулы (действующее вещество полуфабриката-гранул: периндоприла эрбумин 4 мг) или 1,25 мг индапамида и 4 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 61,83 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Ко-Перинева, 2,5 мг + 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг индапамида и 150,06 мг периндоприла эрбумин К, полуфабрикат-гранулы (действующее вещество полуфабриката-гранул: периндоприла эрбумин 8 мг) или 2,5 мг индапамида и 8 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 123,66 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Ко-Перинева, 0,625 мг + 2 мг, таблетки

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с фаской, на одной стороне выгравирована короткая линия.

Ко-Перинева, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и фаской.

Риска предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Ко-Перинева, 2,5 мг + 8 мг, таблетки

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне.

Риска предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ко-Перинева показан к применению у взрослых.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эссенциальная гипертензия

По возможности прием препарата Ко-Перинева следует начинать с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости возможно назначение комбинированной терапии препаратом Ко-Перинева сразу после монотерапии одним из входящих в состав препарата компонентов (периндоприла и индапамида).

Начальная доза – по 1 таблетке препарата Ко-Перинева (0,625 мг + 2 мг) 1 раз в сутки. Если через 1 месяц приема препарата не удастся добиться адекватного контроля артериального давления (АД), дозу препарата следует увеличить до 1 таблетки препарата Ко-Перинева (1,25 мг + 4 мг) 1 раз в сутки.

При необходимости для достижения более выраженного антигипертензивного эффекта возможно увеличение дозы препарата до максимальной суточной дозы препарата Ко-Перинева – 1 таблетка (2,5 мг + 8 мг) 1 раз в сутки.

Если потребуются изменение дозы одного из действующих веществ, входящих в состав препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуется начинать терапию с комбинации индапамид + периндоприл в дозе 0,625 мг + 2 мг 1 раз в сутки. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы препарата Ко-Перинева – 1 таблетка (1,25 мг + 4 мг) 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Начальная доза – 1 таблетка по 0,625 мг + 2 мг препарата Ко-Перинева 1 раз в сутки. Начинать терапию препаратом следует под контролем функции почек и АД.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Ко-Перинева противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав препарата Ко-Перинева.

Максимальная суточная доза препарата Ко-Перинева – 1,25 мг + 4 мг.

Пациентам с КК \geq 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел 4.3.).

При печеночной недостаточности средней степени тяжести коррекции доз не требуется.

Дети

Препарат Ко-Перинева не следует применять детям и подросткам до 18 лет, так как данные по эффективности и безопасности недостаточны (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно в утренние часы до завтрака, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетку следует проглатывать целиком. При необходимости таблетку препарата Ко-Перинева в дозировке 1,25 мг + 4 мг (или в дозировке 2,5 мг + 8 мг) можно разламывать по линии разлома (риске) для облегчения проглатывания.

4.3. Противопоказания

Индапамид

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонидами.
- Тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 30 мл/мин).
- Умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин) (для препарата Ко-Перинева в дозировке 2,5 мг + 8 мг).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.
- Совместное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» нецелесообразно (см. раздел 4.5.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Периндоприл

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4.).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Совместное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5., 5.1.).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.).
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Препарат Ко-Перинева нельзя принимать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5.).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4.).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Ко-Перинева

- Гиперчувствительность к одному из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Ко-Перинева не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как в состав препарата входит лактозы моногидрат.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка (СКВ), склеродермия и др.); сопутствующее применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов или прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами алискирена у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, АРА II у пациентов без диабетической нефропатии, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, препаратами наперстянки, лекарственными препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД; применение у пациентов пожилого возраста; одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), перед процедурой афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), состояние после трансплантации почки, анестезия, стеноз аортального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), атеросклероз, двусторонний стеноз почечных артерий, наличие только одной функционирующей почки, представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения), спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками,

препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме, гиперкалиемия, гипонатриемия, отягощенный аллергологический анамнез, сопутствующий прием ингибиторов энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин).

Комбинация индапамид + периндоприл

Препараты лития

Не рекомендуется совместное применение комбинации индапамид + периндоприл с препаратами лития (см. раздел 4.5.).

Нарушение функции почек

Терапия препаратом противопоказана пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, применяя низкие дозы препарата Ко-Перинева либо применяя периндоприл и индапамид в монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и каждые последующие 2 месяца терапии препаратом Ко-Перинева.

Почечная недостаточность чаще развивается у пациентов с ХСН тяжелой степени или исходным нарушением функции почек, в том числе при стенозе почечной артерии.

Лекарственный препарат Ко-Перинева не рекомендован к применению в случае двустороннего стеноза почечных артерий или в случае единственной функционирующей почки.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного снижения АД (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижение содержания электролитов в плазме крови, например, после продолжительной диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов в плазме крови.

При выраженном снижении АД может потребоваться внутривенное (в/в) введение 0,9 % раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД можно возобновить терапию препаратом Ко-Перинева, применяя низкие дозы препарата либо применяя периндоприл и индапамид в 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 любого гипотензивного препарата в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Дети и подростки

Назначение препарата Ко-Перинева детям и подросткам в возрасте до 18 лет противопоказано из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и индапамида, как в монотерапии, так и при комбинированном применении у пациентов данной возрастной группы.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать (особенно в случае электролитного дисбаланса) печеночную энцефалопатию, которая может прогрессировать до печеночной комы. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата Ко-Перинева.

Фоточувствительность

Имеются сообщения о случаях повышенной фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (см. раздел 4.8.). При развитии реакции фоточувствительности на фоне приема препарата лечение необходимо прекратить. Если имеется необходимость возобновить применение препарата Ко-Перинева, следует защищать открытые участки кожи от прямого воздействия солнечных и искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс

Содержание натрия в плазме крови

До начала лечения препаратом Ко-Перинева необходимо определить содержание натрия в плазме крови, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания натрия в плазме крови показан пациентам пожилого возраста и пациентам с циррозом печени (см.

разделы 4.8., 4.9.). Лечение любыми диуретиками может вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к серьезным осложнениям. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременное снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

Содержание калия в плазме крови

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Вследствие гипокалиемии возможно возникновение мышечных расстройств (о случаях рабдомиолиза сообщалось в основном на фоне тяжелой гипокалиемии). Необходимо избегать гипокалиемию (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени (с отеками и асцитом), ИБС, ХСН. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии. К группе повышенного риска относятся пациенты с удлинённым интервалом QT на электрокардиограмме ЭКГ, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть летальной. Во всех описанных случаях необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови. Первое определение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала терапии препаратом Ко-Перинева. При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция. Гипокалиемия, выявленная в сочетании с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентной к лечению, если не корректировать содержание магния в плазме крови.

Содержание магния в плазме крови

Было показано, что тиазиды и родственные им диуретики, включая индапамид, увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии (см. разделы 4.5., 4.8.).

Содержание кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием скрытого гиперпаратиреоза. Перед

исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Концентрация глюкозы в крови

Следует контролировать концентрацию 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 нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста нормативный показатель концентрации креатинина в плазме крови должен быть скорректирован с учетом возраста, массы тела и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

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

где: возраст указан в годах, масса тела – в кг, концентрация креатинина – в мкмоль/л.

Для женщин пожилого возраста эту формулу следует скорректировать, умножая полученный результат на коэффициент 0,85.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение СКФ и повышение концентраций креатинина и мочевины в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с исходно нормальной 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/острая закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее, отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития

острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на производные сульфонамида и пенициллины в анамнезе.

Периндоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность (ОПН)) при совместном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5., 5.1.). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания калия в плазме крови и АД.

Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.5.).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5.). При необходимости одновременного применения следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне применения ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без сопутствующих факторов риска нейтропения развивается редко. С особой осторожностью необходимо применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (в том числе СКВ, склеродермия), а также на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушением функции почек. У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры тела), необходимо немедленно обратиться к врачу.

Анемия

Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был

его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Незначительное снижение гемоглобина происходит в течение первых 6 месяцев, затем он остается стабильным и полностью восстанавливается после отмены препарата. У таких пациентов лечение может быть продолжено, однако гематологические анализы должны проводиться регулярно.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8.). Это может произойти в любой период терапии. При появлении этих симптомов прием препарата Ко-Перинева 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, при этом в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и к летальному исходу. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 мл или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел 4.3.).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил (ингибитор неприлизина) противопоказано, так как подавление активности неприлизина на фоне

совместного применения ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3., 4.5.).

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может приводить к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел 4.5.). Следует соблюдать осторожность при начале терапии ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) у пациентов, уже применяющих ингибитор АПФ.

Анафилактикоидные реакции при проведении процедур десенсибилизации

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

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения анафилактикоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактикоидные реакции. Поэтому желательно применять мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные препараты, ингибирующие РААС, поэтому применение периндоприла не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой упорный кашель, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АПФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата Ко-Перинева может быть продолжен.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с ХСН, нарушением водно-электролитного баланса и др.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), артериальной гипотензии, стенозе почечных артерий, ХСН или циррозе печени с отеками и асцитом.

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС, в связи с этим возможно резкое снижение АД и/или повышение концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующее о развитии функциональной почечной недостаточности, что чаще наблюдается при приеме первой дозы препарата Ко-Перинева или в течение первых двух недель терапии. В редких случаях эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата Ко-Перинева следует оценить функцию почек и содержание калия в плазме крови. Начальную дозу препарата Ко-Перинева подбирают в зависимости от степени снижения АД, особенно при уменьшении ОЦК и потере электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Ко-Перинева у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с дозы препарата Ко-Перинева 0,625 мг + 2 мг (начальная доза).

Реноваскулярная гипертензия

При применении ингибиторов АПФ у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки

существует повышенный риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Одновременное применение диуретиков может быть способствующим фактором. Почечная недостаточность может развиваться при незначительных изменениях концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов даже с односторонним стенозом почечной артерии.

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства провести невозможно.

Лечение препаратом Ко-Перинева у пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии следует начинать в условиях стационара с дозы препарата Ко-Перинева 0,625 мг + 2 мг, контролируя функцию почек и содержание калия в плазме крови, поскольку у некоторых пациентов может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая обратима после отмены препарата.

ХСН

У пациентов с ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение необходимо начинать с начальной дозы 0,625 мг + 2 мг препарата Ко-Перинева и под врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов, комбинацию периндоприла и индапамида необходимо применять совместно с бета-адреноблокаторами.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания калия в плазме крови) применение препарата Ко-Перинева 2,5 мг + 8 мг нежелательно, так как лечение следует начинать с минимальной дозы препарата и под тщательным врачебным контролем.

В первый месяц терапии ингибиторами АПФ следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение гипогликемическими препаратами для приема внутрь или инсулином.

Этнические особенности

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

Хирургические вмешательства/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, за сутки до хирургического вмешательства, предупредив врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/ГОКМП

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха, при прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови на фоне приема ингибиторов АПФ прием препарата Ко-Перинева следует прекратить и находиться под наблюдением врача.

Гиперкалиемия

Применение ингибиторов АПФ может вызывать гиперкалиемию вследствие ингибирования высвобождения альдостерона, обычно незначительную у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация ХСН, метаболический ацидоз), совместное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), другие ингибиторы АПФ, АРА II, ацетилсалициловая кислота (3 г в сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус).

Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к тяжелым нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Если необходимо совместное применение указанных выше препаратов, лечение должно

проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Дети и подростки

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

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Препарат Ко-Перинева содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индапамид + периндоприл

Комбинации, не рекомендованные к применению

Препараты лития: при совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого повышения содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты.

Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии необходимо тщательно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Лекарственные препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление антигипертензивного действия. Необходим контроль АД, функции почек и, при необходимости, коррекция дозы гипотензивных средств.

НПВП, в т. ч. высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г в сутки): одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ, повышает риск развития нарушений функции почек, вплоть до развития ОПН, повышает содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек.

Следует соблюдать осторожность при применении данной комбинации препарата и НПВП, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале совместной терапии, так и периодически в процессе лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

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

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедазон);
- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин); макролиды (эритромицин при в/в введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин); ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагрелид);

- противорвотные средства (ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (цизаприд, домперидон);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие: пентамидин, дифеманил, винкамин при в/в введении, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

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

Лекарственные препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В при в/в введении, глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, способствуют повышению риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия и/или гипوماгнемия предрасполагают к токсическим эффектам сердечных гликозидов (препаратов наперстянки). Рекомендуется осуществлять мониторинг уровня калия, магния в плазме крови, показателей ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

Аллопуринол: при совместном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен): такое сочетание обоснованно применяется у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо совместное применение индапамида и калийсберегающих диуретиков, следует проводить контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена.

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно «петлевых», при совместном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: у пациентов с гиповолемией на фоне терапии диуретическими средствами существует повышенный риск развития ОПН, особенно при

применении контрастных веществ, содержащих высокие дозы йода. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам следует восполнить ОЦК.

Препараты, содержащие соли кальция: при совместном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

Циклоспорин, такролимус: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови даже при отсутствии выраженной потери ионов натрия и дегидратации.

Глюкокортикостероиды (ГКС), тетракозактид (при системном применении): снижение антигипертензивного эффекта (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия ГКС).

Периндоприл

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая ОПН), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4., 5.1.).

Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

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

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может приводить к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел 4.4.).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что уровень калия в крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих препарат Ко-Перинева, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например,

спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма, поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик (такой как амилорид).

Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. Таким образом, комбинация препарата Ко-Перинева с упомянутыми выше препаратами не рекомендуется. Если их совместное применение показано, то их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен: совместное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) противопоказано (см. раздел 4.3.).

Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II: у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами рецепторов ангиотензина II (см. раздел 4.3.).

Экстракорпоральная терапия: методы экстракорпоральной терапии, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с использованием высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых мембран) и аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата противопоказаны вследствие повышенного риска развития анафилактических реакций (см. раздел 4.3.). При необходимости такого лечения следует применять мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Комбинации, не рекомендованные к применению

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен: у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4.).

Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II: по имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной

гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая ОПН), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4.).

Эстрамустин: совместное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли: обычно содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, но у некоторых пациентов, принимающих периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли могут приводить к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Поэтому совместное применение периндоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. При необходимости совместного применения по причине гипокалиемии следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ.

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

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм): при совместном применении с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития гиперкалиемии.

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты): эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, пероральные сахароснижающие препараты) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект, вероятнее всего, можно наблюдать в течение первых недель совместной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Калийсберегающие диуретики: у пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться выраженное снижение АД. Риск развития артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

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

При применении диуретиков у пациентов с ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях в течение первых недель терапии ингибитором АПФ необходим контроль функции почек (концентрации креатинина в плазме крови).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон): при применении эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ при терапии ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и предшествующим лечением ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению этой комбинации препаратов.

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

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

Тканевые активаторы плазминогена: в обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры: совместное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При совместном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаинамид: совместное применение с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития лейкопении (см. раздел 4.4.).

Препараты для общей анестезии: применение ингибиторов АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия ряда средств для общей анестезии (см. раздел 4.4.).

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

Симпатомиметики: могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лекарственный препарат Ко-Перинева противопоказан при беременности (см. раздел 4.3.).

Индапамид

Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери, а также снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического воздействия на репродуктивную функцию.

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

Периндоприл

В настоящий момент нет убедительных эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, однако некоторое увеличение риска нарушений развития плода исключить нельзя. Пациенткам, планирующим беременность, следует отменить лекарственный препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности, если только терапия ингибиторами АПФ не является необходимой. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.

Известно, что терапия ингибиторами АПФ во II и III триместрах беременности оказывает фетотоксическое действие на плод у человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и токсическое действие на новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

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

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

Лактация

Лекарственный препарат Ко-Перинева не рекомендуется применять в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Индапамид

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

У новорожденного может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия.

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

Индапамид близок по структуре к тиазидным диуретикам, применение которых вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

Индапамид не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Периндоприл

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

Фертильность

Индапамид + периндоприл

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

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

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 6 % пациентов на фоне применения

комбинации индапамид + периндоприл в дозировке 2,5 мг + 8 мг было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л).

Гипокалиемия развивается у 4 % пациентов на фоне применения комбинации индапамид + периндоприл в дозировке 1,25 мг + 4 мг и у 2 % пациентов на фоне применения комбинации индапамид + периндоприл в дозировке 0,625 мг + 2 мг.

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются:

- для индапамида: гипокалиемия, реакции гиперчувствительности (в основном дерматологические) у пациентов, предрасположенных к аллергическим, бронхообструктивным реакциям и макулопапулезной сыпи;
- для периндоприла: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия (извращение вкуса), нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
<i>Инфекции и инвазии</i>	Ринит	-	Очень редко
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	Очень редко	-
	Панцитопения	-	Очень редко
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко

	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности, в основном дерматологические, у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям	Часто	-
<i>Эндокринные нарушения</i>	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Гипогликемия (см. разделы 4.4., 4.5.)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемиия, чаще преходящая (см. раздел 4.4.)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4.)	Нечасто	Нечасто*
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Гипокалиемия (см. раздел 4.4.)	Частота неизвестна	-
	Гипохлоремия	Редко	-
	Гипомагниемия	Редко	-
<i>Психические нарушения</i>	Лабильность настроения	-	Нечасто
	Нарушение сна	-	Нечасто
	Депрессия	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Очень редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто

	Парестезия	Редко	Часто
	Дисгевзия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно, вследствие выраженного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3., 4.4.)	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нарушение зрения	Частота неизвестна	Часто
	Миопия (см. раздел 4.4.)	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
	Острая закрытоугольная глаукома	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Вертиго	Редко	Часто
	Звон в ушах	-	Часто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко

	Нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом) (см. разделы 4.4., 4.5.)	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Часто
	Васкулит	-	Нечасто*
	Ощущение «приливов» к коже лица	-	Редко
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Кашель (см. раздел 4.4.)	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Боль в животе	-	Часто
	Запор	Редко	Часто
	Диарея	-	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Тошнота	Редко	Часто

	Рвота	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Гепатит (см. раздел 4.4.)	Частота неизвестна	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Кожный зуд	-	Часто
	Кожная сыпь	-	Часто
	Макулопапулезная сыпь	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	Редко*
	Мультиформная эритема	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Спазмы мышц	Частота неизвестна	Часто
	Возможное обострение уже имеющейся СКВ	Частота неизвестна	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	-	Нечасто*

	Мышечная слабость	Частота неизвестна	-
	Рабдомиолиз	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Почечная недостаточность	-	Нечасто
	ОПН	Очень редко	Редко
	Анурия/Олигурия	-	Редко
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения	-	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Редко	-
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Повышение концентрации глюкозы в крови	Частота неизвестна	-

	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Частота неизвестна	-
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4., 4.5.)	Частота неизвестна	-
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	Падение	-	Нечасто*

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

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе исследований II и III фаз по сравнению индапамида в дозах 1,5 мг и 2,5 мг анализ уровня калия в плазме крови выявил дозозависимое действие индапамида:

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

– индапамид в дозе 2,5 мг: концентрация калия в плазме крови < 3,4 ммоль/л была выявлена у 25 % пациентов и < 3,2 ммоль/л у 10 % пациентов после 4-6 недель лечения. Спустя 12 недель лечения средняя степень снижения концентрации калия в плазме крови составила 0,41 ммоль/л.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, тошнота, рвота, мышечные судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия вплоть до анурии (вследствие снижения ОЦК), возможны нарушения водно-электролитного баланса (низкое содержание натрия и калия в плазме крови).

Лечение

Промывание желудка и/или назначение активированного угля, восстановление водно-электролитного баланса в условиях стационара. При выраженном снижении АД необходимо перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми вверх ногами, далее следует провести мероприятия, направленные на увеличение ОЦК (введение 0,9 % раствора натрия хлорида в/в). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть выведен из организма с помощью диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы АПФ, комбинации; ингибиторы АПФ и диуретики

Код АТХ: С09ВА04

Фармакодинамика

Лекарственный препарат Ко-Перинева – комбинированный препарат, содержащий индапамид и периндоприл. Фармакологические свойства лекарственного препарата Ко-Перинева сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

Механизм действия

Ко-Перинева

Комбинация индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Индапамид

Индапамид относится к производным сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая АД.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет

как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

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

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с ХСН было выявлено:

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

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивное действие

Ко-Перинева

Лекарственный препарат Ко-Перинева оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД как в положении «стоя», так и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 часов. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Лекарственный препарат Ко-Перинева уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды).

Доказано влияние применения комбинации индапамида и периндоприла на ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию индапамидом 0,625 мг + периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы индапамида до 2,5 мг и периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг

периндоприла аргинина), или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе индапамид + периндоприл по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении индапамида 2,5 мг + периндоприла эрбумина 8 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии индапамидом и периндоприлом по сравнению с эналаприлом.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели - возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м², гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации индапамид + периндоприл на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии для гликемического контроля, так и к стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %).

У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приема внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %).

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

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования

нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %.

Преимущества антигипертензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает степень ГЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом).

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ.

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Двойная блокада РААС

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с АРА II.

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или сердечно-сосудистых событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, ОПН

и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети

Отсутствуют данные о применении комбинации индапамид + периндоприл у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Индапамид

Абсорбция

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи несколько замедляет всасывание, но существенно не влияет на количество абсорбированного индапамида.

Распределение

Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь однократной дозы. Связывается с белками плазмы крови на 79 %.

Биотрансформация и элиминация

Метаболизируется в печени.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Не кумулирует.

Выводится почками (70 %) преимущественно в виде метаболитов (фракция неизмененного препарата составляет около 5 %) и через кишечник с желчью в виде неактивных метаболитов (22 %).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры индапамида существенно не изменяются.

Периндоприл

Абсорбция

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 65–70 %.

Прием пищи уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат. $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

Распределение

C_{\max} в плазме крови достигается через 3–4 часа после приема внутрь. Поскольку прием с пищей уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат и биодоступность препарата, периндоприл необходимо принимать 1 раз в сутки – утром перед завтраком. При приеме периндоприла 1 раз в сутки равновесная концентрация достигается в течение 4-х суток.

Линейность/нелинейность

Отмечается линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

Биотрансформация

В печени подвергается метаболизму с образованием активного метаболита периндоприлата. Помимо активного метаболита периндоприлата периндоприл образует еще 5 неактивных метаболитов. Связь периндоприлата с белками плазмы крови дозозависима и составляет 20 %. Периндоприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая гематоэнцефалический барьер, незначительное количество проникает через плаценту и в грудное молоко.

Элиминация

Выводится почками, $T_{1/2}$ периндоприлата составляет около 17 часов. Не кумулирует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста, пациенты с сердечной недостаточностью

У пациентов пожилого возраста, у пациентов с сердечной недостаточностью выведение периндоприлата замедлено.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью выведение периндоприлата замедлено.

При почечной недостаточности рекомендуется снижать дозу периндоприла в зависимости от степени тяжести почечной недостаточности (КК).

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому коррекции дозы не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция хлорида гексагидрат

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия гидрокарбонат

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной контурной ячейковой упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 марта 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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