ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КО-ПРЕНЕЛІЯ®
(CO-PRENELIA)

Склад:
діючі речовини: периндоприл, індапамід.
1 таблетка містить: периндоприлу тертбутиламін – 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та індапамід – 1,25 мг; або периндоприлу тертбутиламін – 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу) та індапамід – 2,5 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки 4 мг/1,25 мг: таблетки білого кольору овальної форми з рискою з обох боків і видавленим зображенням «+» з кожної сторони риски з одного боку таблетки;
таблетки 8 мг/2,5 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл і діуретики.
Код АТХ С09В А04.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Ко-пренелія® – це комбінація інгібітору АПФ периндоприлу тертбутиламіну та сульфонамідного діуретика індапаміду. Її фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом.
Механізм дії
Механізм дії периндоприлу
Периндоприл – інгібітор АПФ, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилатуючої субстанції) до неактивних гептапептидів. Інгібування АПФ призводить до: зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові, тоді як альдостерон не чинить негативного впливу; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважальному впливу на судини м'язів та нирок; при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування. Окрім того, периндоприл знижує артеріальний тиск (АТ) у пацієнтів із нормальним і низьким рівнем реніну у плазмі крові. Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти неактивні. Периндоприл зменшує роботу серця через вазодилататорну дію на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів) – зменшення переднавантаження, та через зменшення загального опору периферичних судин – зменшення постнавантаження на серце. Дослідження, проведені з участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків, зниження загального опору периферичних судин, збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу, збільшення регіонального кровотоку у м'язах. Покращуються показники тестів із фізичним навантаженням.
Механізм дії індапаміду

Індапамід – похідна сульфонаміду з індоловим кільцем, фармакологічно споріднена з тіазидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів і меншою мірою – калію і магнію із сечею, підвищуючи таким чином сечовиділення та забезпечуючи антигіпертензивну дію.

Фармакодинамічні ефекти

Ко-пренелія® чинить дозозалежну антигіпертензивну дію на систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, які знаходяться у положенні як лежачи, так і стоячи.

Цей антигіпертензивний ефект триває 24 години. Зниження артеріального тиску досягається менше ніж за 1 місяць без тахіфілаксії; припинення лікування не призводить до збільшення артеріального тиску. Протягом клінічних досліджень супутній прийом периндоприлу та індапаміду спричиняв антигіпертензивні ефекти синергічної природи порівняно з застосуванням кожного компонента окремо.

Фармакодинамічні ефекти, пов'язані з периндоприлом

Периндоприл ефективно знижує АТ при всіх ступенях артеріальної гіпертензії: легкої, помірної та тяжкої. Зниження САТ і ДАТ спостерігається у положенні як лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше доби. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітору АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після прийому. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація АТ досягається через місяць і зберігається без виникнення тахіфілаксії. Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни. Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Додавання у разі необхідності тіазидного діуретика призводить до додаткового синергізму. Комбіноване застосування інгібітору АПФ і тіазидного діуретика зменшує ризик гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика у монотерапії.

Фармакодинамічні ефекти, пов'язані з індапамідом

При застосуванні як монотерапії індапамід чинить антигіпертензивну дію, яка триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними. Антигіпертензивна дія індапаміду пропорційна покращанню еластичності артерій та зменшенню резистентності артеріол і загального периферичного опору судин. Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. При перевищенні дози антигіпертензивна дія тіазидних та тіазидоподібних діуретиків досягає рівня плато, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, не слід збільшувати дозу препарату. Більше того, як було показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією, індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) та не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості периндоприлу та індапаміду при застосуванні у комбінації не відрізняються від властивостей цих компонентів при їх окремому застосуванні.

Фармакокінетичні властивості периндоприлу

Всмоктування та біодоступність. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, його максимальна концентрація досягається через 1 годину. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, знижується і його біодоступність, периндоприлу тертбутиламін слід приймати перорально в одноразовій добовій дозі вранці перед прийомом їжі.

Розподіл. Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми крові становить 20 %, в основному з АПФ, і залежить від концентрації.
Біотрансформація. Периндоприл є пролікарським засобом. Так, 27 % прийнятої дози периндоприлу потрапляє у кровотік у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години.
Виведення. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.
Лінійність/нелінійність. Існує лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.
Особливі категорії пацієнтів
Пацієнти літнього віку. Виведення периндоприлату знижується у пацієнтів літнього віку та в осіб із серцевою або нирковою недостатністю.
Порушення функції нирок. Для пацієнтів із нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).
Необхідність діалізу. Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.
Цироз печінки. Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули знижується вдвічі. Однак кількість утворюваного периндоприлату не зменшується, і, отже, таким пацієнтам не потрібно підбирати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).
Фармакокінетичні властивості індапаміду
Всмоктування. Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому препарату.
Розподіл. Зв'язування з протеїнами плазми крові становить 79 %.
Біотрансформація та виведення. Період напіввиведення становить 14–24 години (у середньому – 18 годин). Повторний прийом не призводить до кумуляції. Виведення головним чином відбувається із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів.
Особливі категорії пацієнтів
Порушення функції нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Клінічні характеристики.
Показання.
Лікування есенціальної гіпертензії.

Протипоказання.
Пов'язані з периндоприлом:
- гіперчутливість до периндоприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ;
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;
- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»);

- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пов'язані з індапамідом:
- гіперчутливість до індапаміду або до будь-яких інших сульфонамідів;
- порушення функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- печінкова енцефалопатія;
- порушення функції печінки тяжкого ступеня;
- гіпокаліємія;
- даний лікарський засіб не слід призначати в комбінації з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»;
- період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пов'язані з препаратом Ко-пренелія®:
- гіперчутливість до будь-якої допоміжної речовини.

Через відсутність достатнього клінічного досвіду Ко-пренелія® не слід застосовувати:
- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;
- пацієнтам із нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, однакові для периндоприлу та індапаміду

Одночасне застосування не рекомендоване

Літій. Під час одночасного застосування літію та інгібіторів АПФ повідомляли про оборотне збільшення концентрації літію в сироватці крові та підвищення його токсичності. Одночасне застосування периндоприлу разом з індапамідом і літієм не рекомендоване, однак якщо це дійсно необхідно, слід ретельно контролювати концентрацію літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Баклофен. Збільшується антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск і в разі необхідності коригувати дозу антигіпертензивного засобу.

Системні нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ) (у тому числі ацетилсаліцилова кислота у дозі ≥ 3 г/добу). При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та НПЗЗ, наприклад ацетилсаліцилової кислоти у протизапальних дозах, інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗЗ, можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗЗ може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, у тому числі до розвитку гострої ниркової недостатності, та підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо хворим літнього віку. Пацієнтам необхідно відновити водний баланс до початку лікування та контролювати функцію нирок на початку і впродовж комбінованої терапії.

Одночасне застосування, що потребує уваги

Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептичні засоби. Посилюють антигіпертензивну дію та підвищують ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Взаємодії, пов'язані з периндоприлом

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) внаслідок одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана зі збільшенням частоти виникнення таких побічних реакцій як гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Лікарські засоби, які спричиняють гіперкаліємію. Деякі препарати або терапевтичні класи лікарських засобів, такі як аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, гепарини, імунодепресивні засоби (такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм), можуть спричинити виникнення гіперкаліємії. Комбінація цих лікарських засобів збільшує ризик виникнення гіперкаліємії.

Одночасне застосування протипоказане (див. розділ «Протипоказання»)

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

Екстракорпоральні методи лікування. Екстракорпоральні методи лікування із застосуванням деяких мембран високої щільності з негативно зарядженою поверхнею, такі як гемодіаліз або гемофільтрація (наприклад, поліакрилонітрильні мембрани), а також аферез ліпопротеїнів низької щільності з використанням декстрансульфату протипоказані через підвищення ризику розвитку реакції підвищеної чутливості. Якщо пацієнту необхідно проведення даних процедур, то слід використовувати інші типи мембран або перевести пацієнта на прийом інших антигіпертензивних препаратів.

Сакубітрил/валсартан. Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки інгібування неприлізину одночасно із застосуванням інгібітору АПФ може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Сакубітрил/валсартан слід застосовувати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози терапії периндоприлом. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування не рекомендоване

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

Супутня терапія інгібітором АПФ і блокатором рецепторів ангіотензину. У літературі повідомляли, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або у хворих на цукровий діабет з ураженням органів-мішеней супутня терапія інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину супроводжувалася підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Застосування подвійної блокади (тобто комбінації інгібітора АПФ та антагоніста рецепторів ангіотензину II) можливе тільки в окремих випадках за умови ретельного контролю функції нирок, рівня калію в крові та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин. Існує ризик збільшення частоти виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Пацієнти, які приймають супутній ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), можуть мати підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад тріамтерен, амілорид), солі калію. Існує ризик виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок (адитивний гіперкаліємічний ефект). Комбінація периндоприлу з вищезазначеними лікарськими засобами не рекомендована (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо одночасне застосування цих препаратів усе ж таки показано, їх слід застосовувати з обережністю і з частим контролем рівня калію в сироватці крові. Інформація про застосування спіронолактону пацієнтам із серцевою недостатністю наведена в пункті «Одночасне застосування, що потребує особливої уваги».

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Протидіабетичні засоби (інсулін, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування). Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських засобів (інсуліни, гіпоглікемічні засоби для перорального застосування) може посилити цукрознижувальний ефект з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найвірогідніше, що цей феномен може виникати протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон): застосування еплеренону або спіронолактону у дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу та низьких доз інгібіторів АПФ.

При лікуванні серцевої недостатності класу II-IV (NYHA) з фракцією викиду < 40 % та попереднім прийомом інгібіторів АПФ та петльових діуретиків ризик гіперкаліємії є потенційно небезпечним, особливо у випадку недотримання рекомендацій до застосування даної комбінації.

Перед призначенням комбінації слід упевнитись у відсутності гіперкаліємії та порушенні функції нирок.

Ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії рекомендується щотижнево у перший місяць лікування та щомісяця в подальшому.

Інші діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, і особливо у пацієнтів з гіповолемією та/або гіпонатріємією може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібіторами АПФ. Можливість виникнення гіпотензивних ефектів може бути зменшена шляхом відміни діуретика, відновленням втрати рідин або солей перед початком лікування периндоприлом, а також призначенням периндоприлу в низькій дозі з її подальшим поступовим збільшенням.

У випадку артеріальної гіпертензії, коли попереднє лікування діуретиками могло призвести до гіповолемії/ гіпонатріємії, або прийом діуретика має бути припинено до початку лікування інгібітором АПФ, і в цьому випадку потім повторно може бути введений діуретик (не калійзберігаючий); або лікування інгібітором АПФ слід розпочинати з низьких доз з поступовим їх збільшенням.

При прийомі діуретиків у терапії хронічної серцевої недостатності прийом інгібітора АПФ слід починати з дуже низьких доз, можливо, після зниження дози застосованого одночасно некалійзберігаючого діуретика.

У всіх випадках функцію нирок (рівень креатиніну) слід контролювати протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Рацекадотрил. Інгібітори АПФ (в т.ч. периндоприл), як відомо, можуть спричинити ангіоневротичий набряк. Цей ризик може збільшуватись при застосуванні разом з рацекадотрилом (препаратом, що застосовується при гострій діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад, сіролімус, еверолімус, темсіролімус). Пацієнти, які приймають супутню терапію інгібіторами mTOR, можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує уваги

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори. Одночасне застосування цих лікарських засобів може посилити гіпотензивні ефекти периндоприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.
Алопуринол, цитостатики, імунодепресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід. Одночасне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищення ризику лейкопенії (див. розділ «Особливості застосування»).
Препарати для анестезії. Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів для анестезії (див. розділ «Особливості застосування»).
Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вілдагліптин). При одночасному застосуванні з інгібітором АПФ підвищується ризик виникнення ангіоневротичного набряку внаслідок пригнічення активності дипептидилпептидази-IV (ДПП-IV) гліптином.
Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.
Препарати золота. При лікуванні пацієнтів ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та одночасному застосуванні інгібітору АПФ, у тому числі периндоприлу, у рідкісних випадках повідомляли про виникнення нітритоїдних реакцій (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія).
Взаємодії, пов'язані з індапамідом
Одночасне застосування, що потребує особливої уваги
Препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», такими як антиаритмічні лікарські засоби класу IA (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол); деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид), інші препарати, такі як бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, галофантрин, мізоластин, моксифлоксацин, пентамідин, спарфлоксацин, вінкамін для внутрішньовенного застосування, метадон, астемізол, терфенадин. Слід запобігати зниженню калію у плазмі крові та у разі необхідності його коригувати, а також контролювати QT-інтервал.
Лікарські засоби, що знижують вміст калію в крові. Амфотерицин В для внутрішньовенного застосування, глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні засоби, які стимулюють перистальтику, підвищують ризик зниження рівня калію у сироватці крові (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у плазмі крові та коригувати його у разі потреби, зокрема при одночасному лікуванні препаратами наперстянки. Слід застосовувати проносні засоби, які не стимулюють перистальтику.
Препарати наперстянки. Зниження рівня калію в крові сприяє збільшенню токсичних ефектів препаратів наперстянки. Необхідно контролювати рівень калію в крові та ЕКГ, а також у разі необхідності переглянути терапію.
Одночасне застосування, що потребує уваги
Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Незважаючи на раціональність призначення цієї комбінації деяким пацієнтам, можливе виникнення гіпокаліємії або гіперкаліємії (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або з цукровим діабетом). Слід контролювати рівень калію у плазмі крові, проводити ЕКГ-моніторинг і у разі необхідності переглянути терапію.
Метформін. Може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід

застосовувати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.
Йодоконтрастні засоби. У разі дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, зростає ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. Перед застосовуванням йодоконтрастних препаратів необхідно відновити водний баланс.
Солі кальцію. Існує ризик підвищення рівня кальцію в крові через зменшення його виведення із сечею.
Циклоспорин, такролімус. Існує ризик збільшення вмісту креатиніну в крові без зміни концентрації циркулюючого циклоспорину, навіть у разі відсутності дефіциту води та натрію.
Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії). Зменшують антигіпертензивний ефект (затримка води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів).

Особливості застосування.
Особливі застереження
Особливі застереження, однакові для периндоприлу та індапаміду
Літій. Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Особливі застереження, пов'язані з периндоприлом
Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Існують дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому застосування подвійної блокади РААС внаслідок одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»). Якщо ж терапія подвійною блокадою РААС вважається абсолютно необхідною, то її слід проводити тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід застосовувати одночасно інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.
Калійзберігаючі засоби, добавки або замінники солі, що містять калій. Комбінація периндоприлу та калійзберігаючих засобів, добавок або замінників солі, що містять калій, зазвичай не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, повідомляли про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів із нормальною функцією нирок у разі відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід застосовувати дуже обережно пацієнтам із колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом чи прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів ризику, особливо при наявності порушення функції нирок. У деяких з таких пацієнтів відзначався розвиток серйозних інфекційних захворювань, іноді – резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. При застосуванні периндоприлу таким хворим рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Окрім того, пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти свого лікаря про будь-який прояв інфекційного захворювання (наприклад біль у горлі, підвищення температури тіла) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).
Реноваскулярна гіпертензія. Існує підвищений ризик гіпотензії та ниркової недостатності у пацієнтів із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки на тлі терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Лікування діуретиками може бути додатковим фактором ризику. Погіршення функції нирок може відбуватися вже при незначних змінах креатиніну в сироватці крові навіть у пацієнтів з одностороннім стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (ангіоедема). У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприл, повідомляли про рідкісні випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом препарату та встановити медичний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. Якщо набряк розповсюджувався лише в зоні обличчя та губ, стан пацієнта, як правило, покращувався без лікування, хоча застосування антигістамінних препаратів було корисним для зменшення симптомів. Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідна термінова невідкладна терапія, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3–0,5 мл) та/або заходи щодо забезпечення прохідності дихальних шляхів. Про виникнення ангіоневротичного набряку частіше повідомляли у пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, порівняно з представниками інших рас. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, належать до групи підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів АПФ. Повідомляли про рідкісні випадки інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів відзначався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); іноді інтестинальний ангіоневротичний набряк не супроводжувався проявом попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень інгібітору С1-естерази був у нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку було встановлено за допомогою таких процедур як комп'ютерна томографія абдомінальної ділянки або ультразвукове дослідження, або під час хірургічного втручання; після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. У разі виникнення абдомінального болю у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, слід провести диференціальну діагностику, для того щоб виключити інтестинальний ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які одночасно лікуються інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом), підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (зокрема набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без).

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації. Повідомляли про поодинокі випадки тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії препаратами, що містять бджолину отруту. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх прийому під час імунотерапії препаратами, що містять бджолину отруту. Однак у пацієнтів, які потребують застосування як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізації, таких реакцій можна уникнути завдяки тимчасовому припиненню прийому інгібітору АПФ щонайменше за 24 години перед початком десенсибілізуючої терапії.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ). У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛНЩ з використанням декстрану сульфату, рідко повідомляли про виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Цих реакцій можна уникнути, якщо тимчасово утриматися від терапії інгібітором АПФ перед проведенням кожного аферезу.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не реагують на антигіпертензивні препарати, що діють через гальмування системи ренін-ангіотензин. Тому використання цього продукту не рекомендується.

Пацієнти після трансплантації нирки. Дані про застосування периндоприлу тертбутиламіну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутні.

Артеріальна гіпотензія. Повідомляли про виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії є більш імовірним в осіб із більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають петльові діуретики у великих дозах, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору доз пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження існують для осіб з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

Ішемічна хвороба серця. Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення «ризик – користь», перш ніж вирішувати питання про продовження терапії.

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ не слід розпочинати у період вагітності. Якщо постійна терапія інгібіторами АПФ є необхідною, пацієнти, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативне антигіпертензивне лікування зі встановленим профілем безпеки для застосування у період вагітності. При підтвердженні вагітності лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити, і, у разі необхідності, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

<u>*Особливі застереження, пов'язані з індапамідом*</u>

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії. У такому разі застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фоточутливість. При застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків повідомляли про виникнення реакцій фоточутливості (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи реакції фоточутливості під час лікування прийом препарату рекомендовано припинити. Якщо ж є потреба у відновленні його застосування, рекомендується захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

<u>Запобіжні заходи</u>

<u>*Запобіжні заходи, однакові для периндоприлу та індапаміду*</u>

Порушення функції нирок. При наявності ниркової недостатності тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) лікування препаратом Ко-пренелія® протипоказане. Якщо у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без наявних ознак порушення функції нирок результати лабораторних досліджень крові демонструють ознаки функціональної ниркової недостатності, лікування препаратом необхідно припинити з можливістю його відновлення у меншій дозі або лише однією з його складових. Таким пацієнтам необхідно проводити частий моніторинг калію та креатиніну в крові: через 2 тижні від початку лікування та далі кожні 2 місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, у тому числі зі стенозом ниркової артерії. Цей препарат не слід застосовувати пацієнтам зі значним двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів. У пацієнтів із дефіцитом натрію (особливо при наявності стенозу ниркових артерій) існує ризик різкого зниження артеріального тиску. Тому необхідний систематичний моніторинг щодо клінічних ознак дефіциту води та електролітів, що може виникнути при інтеркурентних випадках блювання або діареї. У таких пацієнтів слід регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі

крові. При виникненні значної артеріальної гіпотензії може бути потрібна внутрішньовенна інфузія ізотонічного розчину натрію хлориду. Тимчасова гіпотензія не є протипоказанням для продовження лікування. Після відновлення об'єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування можна відновити у зменшеній дозі або тільки однією зі складових препарату.

Рівень калію в крові. Комбінація периндоприлу та індапаміду не виключає можливості виникнення гіпокаліємії, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом або з нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного засобу в комбінації з діуретиком, слід проводити регулярний контроль рівня калію у плазмі крові.

Допоміжні речовини. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Запобіжні заходи, пов'язані з периндоприлом

Кашель. Повідомляли про виникнення сухого кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. Цей кашель є стійким і припиняється після відміни препарату. У разі появи цього симптому необхідно брати до уваги можливість його ятрогенної етіології. Якщо призначення інгібітору АПФ для лікування пацієнта є необхідним, може бути прийняте рішення про продовження терапії.

Педіатрія. Ефективність та переносимість периндоприлу, окремо або у комбінації, у дітей та підлітків не встановлені.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі наявності серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів). Значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася під час гострого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками) у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, при наявності стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або цирозу печінки з набряками та асцитом. Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого застосування та протягом перших 2 тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що підтверджує наявність функціональної ниркової недостатності. Іноді, хоча і рідко, це може виникнути у будь-який час та мати гострий початок. У таких випадках лікування слід розпочинати з меншої дози з поступовим її збільшенням.

Пацієнти літнього віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок і рівень калію у крові. Для зниження ризику виникнення раптової артеріальної гіпотензії, особливо при наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу препарату слід коригувати залежно від відповіді артеріального тиску на лікування.

Атеросклероз. Ризик виникнення артеріальної гіпотензії існує в усіх групах пацієнтів, але пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю церебрального кровообігу препарат слід застосовувати з особливою обережністю, починаючи лікування з низької дози.

Реноваскулярна гіпертензія. Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Проте інгібітори АПФ можуть бути корисними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію або якщо така операція неможлива. Препарат Копренелія® не слід призначати пацієнтам із наявним стенозом ниркової артерії або з підозрою на нього. У такому випадку лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару з меншої дози, ніж рекомендована доза препарату.

Серцева недостатність/серцева недостатність тяжкого ступеня. Препарат Копренелія® не слід призначати пацієнтам із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV класу), оскільки лікування необхідно розпочинати під медичним наглядом зі зменшеної початкової дози. Лікування β-блокаторами пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю припиняти не потрібно, необхідно додати інгібітор АПФ до β-блокатора.

Пацієнти з цукровим діабетом. Препарат Ко-пренелія® не слід призначати пацієнтам з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію в крові), оскільки лікування необхідно розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози. У пацієнтів із цукровим діабетом, які раніше застосовували пероральні цукрознижувальні засоби або інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Расові особливості. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.
Хірургічне втручання/анестезія. Інгібітори АПФ можуть спричинити артеріальну гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика з гіпотензивним потенціалом. Тому лікування інгібітором АПФ тривалої дії, таким як периндоприл, у разі можливості рекомендується припинити за 1 добу до хірургічного втручання.
Стеноз аортального або мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія. Пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка слід з обережністю застосовувати інгібітори АПФ.
Печінкова недостатність. Рідко застосування інгібіторів АПФ асоціювалося з виникненням синдрому, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує до швидкоплинного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнтам, у яких під час прийому інгібіторів АПФ розвинулася жовтяниця з підвищенням рівня печінкових ферментів, слід припинити застосування інгібітору АПФ та забезпечити відповідний медичний нагляд (див. розділ «Побічні реакції»).
Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, у тому числі периндоприл, відзначалося збільшення рівня калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, особливо дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (наприклад спіронолактоном, еплереноном, тріамтереном, амілоридом), добавками або замінниками солі, що містять калій; або застосування інших препаратів, пов'язаних із підвищенням рівня калію у сироватці крові (наприклад, гепарину, інших інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II, ацетилсаліцилової кислоти в дозі ≥ 3 г/добу, інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗЗ, імунодепресивних засобів, таких як циклоспорин або такролімус, триметоприм). Застосування добавок або замінників солі, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, іноді летальну аритмію. Якщо одночасне застосування вищезазначених лікарських засобів вважається доречним, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Запобіжні заходи, пов'язані з індапамідом
Баланс води та електролітів
Рівень натрію в крові. Перед початком лікування та згодом через регулярні проміжки часу слід визначати рівень натрію у плазмі крові. Зниження рівня натрію в крові спочатку може бути безсимптомним, тому необхідний регулярний моніторинг. Контроль слід проводити частіше у пацієнтів літнього віку та хворих на цироз печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Будь-яке лікування діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією може призвести до зневоднення та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу: частота та вираженість цього ефекту незначні.

Рівень калію в крові. Зниження рівня калію в крові з виникненням гіпокаліємії є основним фактором ризику при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Слід запобігати зниженню рівня калію (< 3,4 ммоль/л) у певних категорій пацієнтів високого ризику, таких як пацієнти літнього віку та/або ті, хто недостатньо харчується, незалежно від застосування інших лікарських засобів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю. У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів і ризик виникнення порушень серцевого ритму. Пацієнти, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або ятрогенного ґенезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, є сприятливим фактором виникнення порушень серцевого ритму тяжкого ступеня, особливо пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною. У всіх випадках необхідний більш частий контроль рівня калію в крові. Перше визначення рівня калію у плазмі крові слід провести протягом першого тижня лікування. При зниженому рівні калію в крові необхідно його відкоригувати.
Рівень кальцію в крові. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею і призводити до незначного тимчасового підвищення рівня кальцію в крові. Значне підвищення рівня кальцію в крові може бути пов'язане з недіагностованим гіперпаратиреоїдизмом. У таких випадках лікування слід припинити та провести моніторинг функції паращитовидних залоз.
Рівень глюкози в крові. Контроль рівня глюкози в крові є дуже важливим для пацієнтів з цукровим діабетом, особливо при зниженому рівні калію.
Сечова кислота. У пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти в крові можливе збільшення кількості нападів подагри.
Функція нирок і діуретики. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, коли функція нирок у нормі або порушення є незначними (рівень креатиніну в крові < 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові слід визначати за формулою Кокрофта з урахуванням віку, маси тіла та статі: кліренс креатиніну (cl_{cr}) = (140 – вік) × маса тіла/0,814 × рівень креатиніну у плазмі крові, де вік виражений у роках, маса тіла – у кілограмах, рівень креатиніну у плазмі крові – у мікромолях/літр. Ця формула прийнятна для визначення рівня креатиніну плазми крові у чоловіків літнього віку, але для жінок її слід адаптувати шляхом множення результату на 0,85. Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, знижує гломерулярну фільтрацію, що може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має побічних наслідків у пацієнтів із нормальною функцією нирок, але може погіршити наявну ниркову недостатність.
Спортсмени. Спортсмени мають пам'ятати, що цей препарат містить діючу речовину, що може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.
Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома. Сульфонамідні лікарські засоби або похідні сульфонаміду можуть спричинити характерні реакції, що призводять до транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору. Первинне лікування включає якнайшвидше припинення прийому лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути необхідним прийняття рішення про проведення швидкого медичного або хірургічного лікування. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть належати наявність в анамнезі алергії на сульфонамід або пеніцилін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність
Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.
Застереження, пов'язані з периндоприлом

Переконливих епідеміологічних доказів тератогенного ризику при застосуванні інгібіторів АПФ протягом І триместру вагітності немає; однак не можна виключати невелике підвищення цього ризику. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ вважається обов'язковим, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають підтверджені дані про безпеку при застосуванні у період вагітності. Якщо у період лікування підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і у разі необхідності замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним. Відомо, що прийом інгібіторів АПФ протягом ІІ та ІІІ триместрів вагітності чинить токсичний вплив на плід (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення формування кісткової тканини черепа) та на організм новонародженої дитини (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо ж інгібітори АПФ застосовували у ІІ та ІІІ триместрах вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження функцій нирок та будови черепа новонародженого. За новонародженими, чиї матері у період вагітності приймали інгібітори АПФ, слід спостерігати для своєчасного виявлення і корекції артеріальної гіпотензії.

Застереження, пов'язані з індапамідом

Дані щодо застосування індапаміду вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 випадків). Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика у ІІІ триместрі вагітності може бути зниження об'єму циркулюючої крові вагітної жінки та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Дослідження на тваринах не виявили прямого або опосередкованого токсичного впливу на репродуктивність. Як запобіжний захід бажано уникати застосування індапаміду у період вагітності.

Годування груддю

Застосування препарату Ко-пренелія® протипоказане у період годування груддю.

Застереження, пов'язані з периндоприлом

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

Застереження, пов'язані з індапамідом

Дані щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатні. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких у період годування груддю пов'язують зі зменшенням або навіть пригніченням лактації. Індапамід протипоказаний у період годування груддю.

Фертильність

Застереження, однакові для периндоприлу та індапаміду

Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самців та самок тварин. Впливу на фертильність людини не очікується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Ко-пренелія®, таблетки 4 мг/1,25 мг, показані пацієнтам, у яких артеріальний тиск відповідно не регулюється монотерапією лише периндоприлом. Звичайна доза становить 1 таблетку препарату Ко-пренелія®, 4 мг/1,25 мг, на добу у вигляді одноразового дозування, бажано вранці перед прийомом їжі.
У разі можливості рекомендується індивідуальне титрування дози за компонентами.
Дозування препарату Ко-пренелія® 4 мг/1,25 мг слід призначати, коли артеріальний тиск не регулюється меншими дозами комбінованих препаратів периндоприлу/індапаміду.
При наявності клінічних показань слід прийняти рішення про безпосередній перехід від монотерапії периндоприлом до прийому таблеток препарату Ко-пренелія®, 4 мг/1,25 мг.
Ко-пренелія®, таблетки 8 мг/2,5 мг, показані для лікування артеріальної гіпертензії як заміна у пацієнтів, які вже приймають периндоприл та індапамід паралельно у таких самих дозах. Звичайна доза становить 1 таблетку препарату Ко-пренелія®, 8 мг/2,5 мг, на добу одноразово, бажано вранці перед прийомом їжі.
Максимальна добова доза становить 1 таблетку препарату Ко-пренелія®, 8 мг/2,5 мг.
Особливі категорії пацієнтів
Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам літнього віку слід визначити рівень креатиніну плазми крові з урахуванням віку, маси тіла та статі. Лікування пацієнтів літнього віку можна розпочинати у разі нормальної функції нирок та після врахування відповіді артеріального тиску на терапію.
Порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). У разі наявності порушень функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) лікування препаратом протипоказане.
Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) рекомендовано розпочинати лікування з підбору відповідного дозування компонентів у вигляді комбінації монопрепаратів.
Пацієнти з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв не потребують корекції дози.
Звичайний медичний нагляд має включати частий моніторинг рівня креатиніну та калію у плазмі крові.
Порушення функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). У разі наявності порушень функції печінки тяжкого ступеня лікування препаратом протипоказане. Пацієнти з порушеннями функції печінки помірного ступеня не потребують корекції дози.

Діти.
Препарат Ко-пренелія® не слід застосовувати для лікування дітей та підлітків. Безпека та ефективність застосування периндоприлу тертбутиламіну/ індапаміду педіатричним пацієнтам не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.
Симптоми. У разі передозування найчастішою побічною реакцією є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, що може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії), а також циркуляторним шоком. Можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та натрію у плазмі крові), ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття (пальпітація), брадикардія, тривожність, кашель.
Лікування. Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму – промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля, після цього слід нормалізувати водно-електролітний баланс в умовах стаціонару. У разі виникнення значної артеріальної гіпотензії пацієнту потрібно надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. У разі необхідності слід провести внутрішньовенне введення ізотонічного розчину натрію хлориду або застосувати будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

Периндоприлат, активна форма периндоприлу, може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Застосування периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зменшенню втрати калію у плазмі крові, зумовленої індапамідом. У 6 % пацієнтів, які лікуються препаратом Ко-Пренелія, виникає гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л).

Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій:

- *пов'язані з периндоприлом:* запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, болі у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, судоми м'язів та астенія;
- *пов'язані з індапамідом:* реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій, і макулопапульозні висипання.

Під час лікування препаратом можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Інфекції та інвазії: риніт (дуже рідко – периндоприл).

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія (нечасто* – периндоприл); агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл та індапамід); апластична анемія (дуже рідко – індапамід); панцитопенія (дуже рідко – периндоприл); лейкопенія (дуже рідко – периндоприл та індапамід); нейтропенія (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл); гемолітична анемія (дуже рідко – периндоприл та індапамід); тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл та індапамід).

З боку імунної системи: гіперчутливість (головним чином дерматологічні реакції у пацієнтів, схильних до розвитку алергічних та астматичних реакцій) (часто – індапамід).

З боку обміну речовин і метаболізму: гіпоглікемія (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») (нечасто* – периндоприл); гіперкаліємія, оборотна при відміні препарату (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто* – периндоприл); гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто* – периндоприл, частота невідома – індапамід); гіперкальціємія (дуже рідко – індапамід); зниження рівня калію в крові до стану гіпокаліємії, зокрема серйозної у деяких пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування») (частота невідома – індапамід).

З боку психіки: зміни настрою (нечасто – периндоприл); порушення сну (нечасто – периндоприл); сплутаність свідомості (дуже рідко – периндоприл).

З боку нервової системи: запаморочення (часто – периндоприл); головний біль (часто – периндоприл, рідко – індапамід); парестезія (часто – периндоприл, рідко – індапамід); дисгевзія (часто – периндоприл); сонливість (нечасто* – периндоприл); непритомність (нечасто* – периндоприл, частота невідома – індапамід); внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику можливе виникнення інсульту (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл); у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») (частота невідома – індапамід).

З боку органів зору: порушення зору (часто – периндоприл, частота невідома – індапамід); міопія (див. розділ «Особливості застосування») (частота невідома – індапамід); нечіткість зору (частота невідома – індапамід).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: вертиго (часто – периндоприл, рідко – індапамід); дзвін у вухах (часто – периндоприл).

З боку серця: пальпітації (нечасто* – периндоприл); тахікардія (нечасто* – периндоприл); стенокардія (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл); аритмія (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь) (дуже рідко – периндоприл та індапамід); внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику можливе виникнення інфаркту міокарда (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл); пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (потенційно летальна) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») (частота невідома – індапамід).
З боку судин: артеріальна гіпотензія (і прояви, пов'язані з гіпотензією) (див. розділ «Особливості застосування») (часто – периндоприл, дуже рідко – індапамід); васкуліт (нечасто* – периндоприл).
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель (див. розділ «Особливості застосування») (часто – периндоприл); задишка (часто – периндоприл); бронхоспазм (нечасто – периндоприл); еозинофільна пневмонія (дуже рідко – периндоприл).
З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці (часто – периндоприл); запор (часто – периндоприл, рідко – індапамід); діарея (часто – периндоприл); диспепсія (часто – периндоприл); нудота (часто – периндоприл, рідко – індапамід); блювання (часто – периндоприл, нечасто – індапамід); сухість у роті (нечасто – периндоприл, рідко – індапамід); панкреатит (дуже рідко – периндоприл та індапамід).
З боку гепатобіліарної системи: гепатит (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл, частота невідома – індапамід); порушення функції печінки (дуже рідко – індапамід).
З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж (часто – периндоприл); висипання (часто – периндоприл); макулопапульозні висипання (часто – індапамід); кропив'янка (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто – периндоприл, дуже рідко – індапамід); ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування») (нечасто – периндоприл, дуже рідко – індапамід); пурпура (нечасто – індапамід); гіпергідроз (нечасто – периндоприл); реакції фоточутливості (нечасто* – периндоприл, частота невідома – індапамід); пемфігоїд (нечасто* – периндоприл); посилення симптомів псоріазу (рідко* – периндоприл); мультиформна еритема (дуже рідко – периндоприл); токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко – індапамід); синдром Стівенса–Джонсона (дуже рідко – індапамід).
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: судоми м'язів (часто – периндоприл); можливе погіршення існуючого гострого системного червоного вовчака (частота невідома – індапамід); артралгія (нечасто* – периндоприл); міалгія (нечасто* – периндоприл).
З боку сечовидільної системи: ниркова недостатність (нечасто – периндоприл); гостра ниркова недостатність (дуже рідко – периндоприл та індапамід).
З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція (нечасто – периндоприл).
Загальні розлади та реакції у місці введення: астенія (часто – периндоприл); біль у грудях (нечасто* – периндоприл); нездужання (нечасто* – периндоприл); периферичний набряк (нечасто* – периндоприл); пірексія (нечасто* – периндоприл); втома (рідко – індапамід).
Результати лабораторних досліджень: підвищення рівня сечовини в крові (нечасто* – периндоприл); підвищення рівня креатиніну в крові (нечасто* – периндоприл); підвищення рівня білірубіну в крові (рідко – периндоприл); підвищення рівня печінкових ферментів (рідко – периндоприл, частота невідома – індапамід); зниження рівня гемоглобіну та гематокриту (див. розділ «Особливості застосування») (дуже рідко – периндоприл); підвищення рівня глюкози в крові (частота невідома – індапамід); підвищення рівня сечової

кислоти в крові (частота невідома – індапамід); подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») (частота невідома – індапамід).
Ушкодження, отруєння та ускладнення при проведенні процедур: падіння (нечасто* – периндоприл).
* Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

При застосуванні інших інгібіторів АПФ повідомляли про випадки виникнення синдрому порушення секреції антидіуретичного гормону (СПАСДГ). Тому можна розцінювати СПАСДГ як імовірне ускладнення, пов'язане із застосуванням інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, із частотою виникнення дуже рідко.
Звіт про підозрювані побічні реакції
Звітування про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційному періоді лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризику застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему звітності про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності. 3 роки від дати виготовлення *in bulk*.

Умови зберігання.
таблетки 4 мг/1,25 мг: В оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.
Зберігати в недоступному для дітей місці;
таблетки 8 мг/2,5 мг: Для лікарського препарату не вимагаються спеціальні умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

КО-ПРЕНЕЛИЯ
(CO-PRENELIA)

Состав:
действующие вещества: периндоприл, индапамид.
1 таблетка содержит: периндоприла тертбутиламин – 4 мг (что соответствует 3,338 мг периндоприла) и индапамид – 1,25 мг; или периндоприла тертбутиламин – 8 мг (что соответствует 6,676 мг периндоприла) и индапамид – 2,5 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; лактоза, моногидрат; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.
Основные физико-химические свойства:
таблетки 4 мг/1,25 мг: таблетки белого цвета, овальной формы с риской с двух сторон и выдавленным изображением «+» с каждой стороны риски с одной стороны таблетки;
таблетки 8 мг/2,5 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы с риской с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа.
Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл и диуретики.
Код АТХ С09В А04.

Фармакологические свойства.
Фармакодинамика.
Ко-пренелия – это комбинация ингибитора АПФ периндоприла тертбутиламина и сульфонамидного диуретика индапамида. Ее фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их адитивным синергизмом.
Механизм действия
Механизм действия периндоприла
Периндоприл – ингибитор АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (сосудосуживающую субстанцию), дополнительно стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и распад брадикинина (вазодилатирующую субстанцию) до неактивных гептапептидов. Ингибирование АПФ приводит к: снижению секреции альдостерона; повышению активности ренина в плазме крови, тогда как альдостерон не оказывает негативного воздействия; уменьшению общего периферического сопротивления сосудов благодаря преобладающему влиянию на сосуды мышц и почек; при этом не наблюдается задержки воды и солей или рефлекторной тахикардии, даже в случае длительного лечения. Кроме того, периндоприл снижает артериальное давление (АД) у пациентов с нормальным и низким уровнем ренина в плазме крови. Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты неактивны. Периндоприл уменьшает работу сердца через вазодилататорное воздействие на вены (возможно, из-за изменений в метаболизме простагландинов) – уменьшение преднагрузки, и из-за уменьшения общего сопротивления периферических сосудов – уменьшение постнагрузки на сердце. Исследования, проведенные с участием пациентов с сердечной недостаточностью, доказали, что применение периндоприла приводит к снижению давления наполнения левого и правого желудочков, снижение общего сопротивления периферических сосудов, увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса, увеличение регионального кровотока в мышцах. Улучшаются показатели тестов с физической нагрузкой.
Механизм действия индапамида

Индапамид – производное сульфонамида с индоловим кольцом, фармакологически родственная тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почек. Это повышает экскрецию натрия и хлоридов и в меньшей степени – калия и магния с мочой, повышая таким образом мочеиспускание и обеспечивая антигипертензивное действие.

Фармакодинамические эффекты

Ко-пренелия оказывает дозозависимое антигипертензивное действие на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией любого возраста, которые находятся как в положении лежа, так и стоя.

Этот антигипертензивный эффект длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за 1 месяц без тахифилаксии; прекращение лечения не приводит к увеличению артериального давления. В течение клинических исследований сопутствующий прием периндоприла и индапамида вызывал антигипертензивные эффекты синергического природы по сравнению с применением каждого компонента отдельно.

Фармакодинамические эффекты, связанные с периндоприлом

Периндоприл эффективно снижает АД при всех степенях артериальной гипертензии: легкой, умеренной и тяжелой. Снижение САД и ДАД наблюдается в положении как лежа, так и стоя. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4–6 часов после приема однократной дозы и сохраняется более суток. Периндоприл имеет высокий уровень окончательного блокирования ингибитора АПФ (примерно 80 %) через 24 часа после приема. У пациентов, ответивших на лечение, нормализация АД достигается через месяц и сохраняется без возникновения тахифилаксии. Прекращение терапии не сопровождается эффектом отмены. Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами, восстанавливает эластичность крупных артерий, корректирует гистоморфометрические изменения в резистентности артерий и уменьшает гипертрофию левого желудочка. Добавление в случае необходимости тиазидного диуретика приводит к дополнительному синергизму. Комбинированное применение ингибитора АПФ и тиазидного диуретика уменьшает риск гипокалиемии, которая может возникнуть при назначении диуретика в монотерапии.

Фармакодинамические эффекты, связанные с индапамидом

При применении в качестве монотерапии индапамид оказывает гипотензивное действие, которое длится 24 часа. Этот эффект проявляется в дозах, в которых диуретиеские свойства минимальны. Антигипертензивное действие индапамида пропорционально улучшению эластичности артерий и уменьшению резистентности артериол и общего периферического сопротивления сосудов. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка. При превышении дозы антигипертензивное действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков достигает уровня плато, тогда как количество побочных эффектов возрастает. Если лечение недостаточно эффективно, не следует увеличивать дозу препарата. Более того, как было показано в ходе исследований разной продолжительности (короткой, средней и длинной) с участием пациентов с артериальной гипертензией, индапамид не влияет на метаболизм липидов (триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности) и не влияет на метаболизм углеводов, даже у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Фармакокинетика.

Фармакокинетические свойства периндоприла и индапамида при применении в комбинации не отличаются от свойств этих компонентов при их отдельном применении.

Фармакокинетические свойства периндоприла

Всасывание и биодоступность. После перорального приема периндоприл быстро всасывается, его максимальная концентрация достигается через 1 час. Период полувыведения периндоприла из плазмы крови составляет 1 час. Поскольку прием пищи уменьшает преобразование периндоприла у периндоприлат, а следовательно, снижается и

его биодоступность, периндоприла тертбутиламин следует принимать перорально в одноразовой суточной дозе с утра перед приемом пищи.
Распределение. Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови составляет 20 %, в основном с АПФ, и зависит от концентрации.
Биотрансформация. Периндоприл является пролекарственным средством. Так, 27 % принятой дозы периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата, периндоприл образует еще 5 неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 часа.
Виведение. Периндоприлат выводится с мочой, период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Состояние равновесия достигается через 4 дня.
Линейность/нелинейность. Существует линейная взаимосвязь между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.
Особенные категории пациентов
Пациенты пожилого возраста. Выведение периндоприлата снижается у пациентов пожилого возраста и у лиц с сердечной или почечной недостаточностью.
Нарушения функции почек. Для пациентов с почечной недостаточностью следует адаптировать дозу в зависимости от степени нарушения функции почек (клиренса креатинина).
Необходимость диализа. Диализный клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.
Цироз печени. Кинетика периндоприла изменяется у больных с циррозом печени: печеночный клиренс основной молекулы снижается вдвое. Однако количество создаваемого периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, таким пациентам не нужно подбирать дозу (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).
Фармакокинетические свойства индапамида
Всасывание. Индапамид быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема препарата.
Распределение. Связывание с протеинами плазмы крови составляет 79 %.
Биотрансформация и выведение. Период полувыведения составляет 14–24 часа (в среднем – 18 часов). Повторный прием не приводит к кумуляции. Выведение происходит главным образом с мочой (70 % дозы) и калом (22 %) в виде неактивных метаболитов.
Особенные категории пациентов
Нарушения функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры не изменяются.

Клинические характеристики.
Показания.
Лечение эссенциальной гипертензии.

Противопоказания.
Связанные с периндоприлом:
- гиперчувствительность к периндоприлу или к любому другому ингибитору АПФ;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- врожденный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);

- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м^2) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»);
- одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особенности применения»).

Связанные с индапамидом:
- гиперчувствительность к индапамиду или к любым другим сульфониламидам;
- нарушение функции почек тяжелой и умеренной степени (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- печеночная энцефалопатия;
- нарушение функции печени тяжелой степени;
- гипокалиемия;
- по общему правилу, данное лекарственное средство не следует назначать в комбинации с неантиаритмичными препаратами, которые могут вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт»;
- период кормления груддью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Связанные с препаратом Ко-пренелия:
- гиперчувствительность к любому вспомогательному веществу.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта Ко-пренелия не следует применять:
- пациентам, находящимся на гемодиализе;
- пациентам с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Взаимодействия, общие для периндоприла и индапамида

Одновременное применение не рекомендуется

Литий. Во время одновременного применения лития и ингибиторов АПФ сообщали об обратимом увеличении концентрации лития в сыворотке крови и повышении его токсичности. Одновременное применение периндоприла вместе с индапамидом и литием не рекомендовано, однако если это действительно необходимо, следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, требующее особенного внимания

Баклофен. Увеличивается антигипертензивный эффект. Необходимо контролировать артериальное давление и в случае необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.

Системные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) (в том числе ацетилсалициловая кислота в дозе ≥ 3 г/сут). При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВС, например ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах, ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВС, возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к повышению риска ухудшения функции почек, в том числе к развитию острой почечной недостаточности, и повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно для пациентов с нарушением функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у больных пожилого возраста. Пациентам

необходимо восстановить водный баланс до начала лечения и контролировать функцию почек в начале и в течение комбинированной терапии.

Одновременное применение, требующее внимания

Имипраминоподобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептические средства. Усиливают антигипертензивное действие и повышают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Взаимодействия, связанные с периндоприлом

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с увеличением частоты возникновения таких побочных реакций как гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию. Некоторые препараты или терапевтические классы лекарственных средств, такие как алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарины, иммунодепрессивные средства (такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм), могут вызвать гиперкалиемию. Комбинация этих лекарственных средств увеличивает риск возникновения гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)

Алискирен. Одновременное примение периндоприла и алискирена у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушением функции почек противопоказано из-за повышенного риска возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и кардиоваскулярной заболеваемости и летальности (см. раздел «Противопоказания»).

Экстракорпоральные методы лечения. Экстракорпоральные методы лечения с применением некоторых мембран высокой плотности с отрицательно заряженной поверхностью, такие как гемодиализ или гемофильтрация (например, полиакрилонитрильные мембраны), а также аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрансульфата противопоказаны из-за повышения риска развития реакции повышенной чувствительности. Если пациенту необходимо проведение данных процедур, то следует использовать другие типы мембран или перевести пациента на прием других антигипертензивных препаратов.

Сакубитрил/валсартан. Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку ингибирование неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Сакубитрил/валсартан следует применять не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы терапии периндоприлом. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не рекомендовано

Алискирен. Одновременное применение периндоприла и алискирена во всех других группах пациентов, кроме больных сахарным диабетом или пациентов с нарушенной функцией почек, не рекомендуется из-за повышенного риска возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек, кардиоваскулярной заболеваемости и летальности (см. раздел «Особенности применения»).

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина. В литературе сообщали, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или у больных сахарным диабетом с поражением органов-мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина сопровождалась повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной

недостаточности) по сравнению с применением одного лекарственного средства, которое влияет на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Применение двойной блокады (то есть комбинации ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II) возможно только в отдельных случаях при условии тщательного контроля функции почек, уровня калия в крови и артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).
Эстрамустин. Существует риск увеличения частоты возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоедема).
Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Пациенты, принимающие сопутствующий ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), могут иметь повышенный риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особенности применения»).
Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия. Существует риск возникновения гиперкалиемии (потенциально летальной), особенно у пациентов с нарушением функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Комбинация периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными средствами не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»). В случае если одновременное применение этих препаратов все же показано, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови. Информация о применении спиронолактона пациентам с сердечной недостаточностью приведена в пункте «Одновременное применение, требующее особого внимания».
Одновременное применение, требующее особого внимания
Противодиабетические средства (инсулин, гипогликемичесике средства для перорального применения). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулины, гипогликемические средства для перорального применения) может усилить сахароснижающий эффект с риском развития гипогликемии. Вероятнее всего, этот феномен может возникать в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.
Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон): применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ.
При лечении сердечной недостаточности класса II-IV (NYHA) с фракцией выброса < 40 % и предыдущим приемом ингибиторов АПФ и петлевых диуретиков риск гиперкалиемии является потенциально опасным, особенно в случае несоблюдения рекомендаций к применению данной комбинации.
Перед назначением комбинации следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушении функции почек.
Тщательный мониторинг калиемии и креатининемии рекомендуется еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в дальнейшем.
Другие диуретики. У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Возможность возникновения гипотензивных эффектов может быть уменьшена путем отмены диуретика, восстановлением потери жидкостей или солей перед началом лечения периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с ее последующим постепенным увеличением.
В случае артериальной гипертензии, когда предварительное лечение диуретиками могло привести к гиповолемии/гипонатриемии, или прием диуретика должно быть прекращено до начала лечения ингибиторами АПФ, и в этом случае потом повторно может быть введен диуретик (не калийсберегающий) или лечение ингибитором АПФ следует начинать с низких доз с постепенным их увеличением.
При приеме диуретиков в терапии хронической сердечной недостаточности прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низких доз, возможно, после снижения дозы применяемого одновременно некалийзберигающего диуретика.

Во всех случаях функцию почек (уровень креатинина) следует контролировать в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

Рацекадотрил. Ингибиторы АПФ (в т.ч. периндоприл), как известно, могут вызвать ангионевротичий отек. Этот риск может увеличиваться при применении с рацекадотрилом (препаратом, который применяется при острой диарее).

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). Пациенты, принимающие сопутствующую терапию ингибиторами mTOR, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, требующее внимания

Антигипертензивные средства и вазодилататоры. Одновременное применение этих лекарственных средств может усилить гипотензивные эффекты периндоприла. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может способствовать дополнительному снижению артериального давления.

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды или прокаинамид. Одновременное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении (см. раздел «Особенности применения»).

Препараты для анестезии. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивное действие некоторых препаратов для анестезии (см. раздел «Особенности применения»).

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин). При одновременном применении с ингибитором АПФ повышается риск возникновения ангионевротического отека вследствие угнетения активности дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) глиптином.

Симпатомиметики. Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Препараты золота. При лечении пациентов инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и одновременном применении ингибитора АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях сообщали о возникновении нитритоидных реакций (покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия).

Взаимодействия, связанные с индапамидом

Одновременное применение, требующее особенного внимания

Препараты, которые могут вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Из-за риска возникновения гипокалиемии индапамид следует назначать с осторожностью в комбинации с препаратами, которые могут вызвать развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические лекарственные средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультопридом, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид), другие препараты, такие как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного применения, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин для внутривенного применения, метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать снижения калия в плазме крови и при необходимости его корректировать, а также контролировать QT-интервал.

Лекарственные средства, снижающие содержание калия в крови. Амфотерицин В для внутривенного применения, глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системного действия), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие перистальтику, повышают риск снижения уровня калия в сыворотке крови (адитивный эффект). Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови и корректировать его в случае необходимости, в частности при одновременном лечении препаратами наперстянки. Следует применять слабительные средства, которые не стимулируют перистальтику.

Препараты наперстянки. Снижение уровня калия в крови способствует увеличению токсических эффектов препаратов наперстянки. Необходимо контролировать уровень калия в крови и ЭКГ, а также в случае необходимости пересмотреть терапию.

Одновременное применение, требующие внимания

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

Метформин. Может привести к молочнокислому ацидозу вследствие развития функциональной почечной недостаточности, связанной с приемом диуретиков, особенно петлевых. Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодоконтрастные средства. В случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, возрастает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении больших доз йодоконтрастних средств. Перед применением йодоконтрастних препаратов необходимо восстановить водный баланс.

Соли кальция. Существует риск повышения уровня кальция в крови из-за уменьшения его выведения с мочой.

Циклоспорин, такролимус. Существует риск увеличения содержания креатинина в крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при отсутствии дефицита воды и натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (системного действия). Уменьшают антигипертензивный эффект (задержка воды и ионов натрия под влиянием кортикостероидов).

Особенности применения.

Особые предостережения

Особые предостережения, общие для периндоприла и индапамида

Литий. Одновременное применение лития и комбинации периндоприла/индапамида обычно не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Особые предостережения, связанные с периндоприлом

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Существуют данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому применение двойной блокады РААС вследствие одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»). Если же терапия двойной блокадой РААС считается абсолютно необходимой, то ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не следует применять одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Калийсберегающие средства, добавки или заменители соли, содержащие калий. Комбинация периндоприла и калийсберегающих средств, добавок или заменителей соли, содержащих калий, обычно не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщали о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Периндоприл следует применять очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов отмечалось развитие серьезных инфекционных заболеваний, иногда – резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. При применении периндоприла таким больным рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Кроме того, пациентов следует проинформировать о необходимости сообщать врачу о любых проявлениях инфекционного заболевания (например, боль в горле, повышение температуры тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Реноваскулярная гипертензия. Существует повышенный риск гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Противопоказания»). Лечение диуретиками может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может происходить уже при незначительных изменениях креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек (ангиодема). У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл, сообщали о редких случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно прекратить прием препарата и установить медицинское наблюдение за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. Если отек распространялся только в зоне лица и губ, состояние пациента, как правило, улучшалось без лечения, хотя применение антигистаминных препаратов было полезным для уменьшения симптомов. Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. Если отек распространяется на язык, голосовую щель или

гортань, что может привести к обструкции дыхательных путей, необходима срочная неотложная терапия, которая может включать подкожное введение раствора эпинефрина 1:1000 (0,3–0,5 мл) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей. О возникновении ангионевротического отека чаще сообщали у пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, по сравнению с представителями других рас. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не был связан с приемом ингибиторов АПФ, относятся к группе повышенного риска развития ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ. Сообщали о редких случаях интестинального ангионевротического отека у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ. У таких пациентов отмечалась боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); иногда интестинальный ангионевротический отек не сопровождался проявлением предыдущего ангионевротического отека лица и уровень ингибитора С1-эстеразы был в норме. Диагноз ангионевротического отека был установлен с помощью таких процедур как компьютерная томография абдоминальной области или ультразвуковое исследование, или во время хирургического вмешательства; после отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. В случае возникновения абдоминальной боли у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует провести дифференциальную диагностику, для того чтобы исключить интестинальный ангионевротический отек. У пациентов, которые одновременно лечатся ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом), повышенный риск развития ангионевротического отека (в частности отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без).
Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации. Сообщали о единичных случаях длительных анафилактоидных реакций, угрожающих жизни, у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии препаратами, содержащими пчелиный яд. Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью пациентам с аллергией после проведения десенсибилизации и избегать их приема во время иммунотерапии препаратами, содержащими пчелиный яд. Однако у пациентов, требующих применения как ингибиторов АПФ, так и десенсибилизации, таких реакций можно избежать благодаря временному прекращению приема ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа перед началом десенсибилизирующей терапии.
Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата, редко сообщали о возникновении опасных для жизни анафилактических реакций. Этих реакций можно избежать, если временно воздержаться от терапии ингибитором АПФ перед проведением каждого афереза.
Первичный альдостеронизм. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом как правило, не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие через торможение системы ренин-ангиотензин. Поэтому использование этого продукта не рекомендуется.
Пациенты после трансплантации почки. Данные о применении периндоприла тертбутиламина пациентами после недавно перенесенной операции по трансплантации почки отсутствуют.
Артериальная гипотензия. Сообщалось о возникновении симптоматической артериальной гипотензии у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью и сопутствующей почечной недостаточностью или без нее. Возникновение симптоматической артериальной гипотензии более вероятно у лиц с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, которые принимают петлевые диуретики в высоких дозах, имеют гипонатриемию или почечную недостаточность функционального характера. Для снижения риска симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии и на этапе подбора доз пациенты должны находиться под наблюдением врача (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»). Такие же предостережения существуют для лиц с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными

заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может вызвать инфаркт миокарда или инсульт.
Ишемическая болезнь сердца. Если в течение первого месяца лечения периндоприлом произошел эпизод нестабильной стенокардии (любой тяжести), необходимо тщательно взвесить соотношение «риск – польза», прежде чем решать вопрос о продолжении терапии.
Беременность. Лечение ингибиторами АПФ не следует начинать в период беременности. Если постоянная терапия ингибиторами АПФ является необходимой, пациенты, которые планируют беременность, должны быть переведены на альтернативное антигипертензивное лечение с установленным профилем безопасности для применения в период беременности. При подтверждении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить, и, при необходимости, следует начать альтернативную терапию (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
Особые предостережения, связанные с индапамидом
Печеночная энцефалопатия. У пациентов с нарушением функции печени применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может приводить к возникновению печеночной энцефалопатии. В таком случае применение диуретиков следует немедленно прекратить.
Фоточувствительность. При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщали о возникновении реакций фоточувствительности (см. раздел «Побочные реакции»). В случае появления фотосенсибилизации во время лечения прием препарата рекомендуется прекратить. Если же есть необходимость в восстановлении его применения, рекомендуется защитить уязвимые участки от солнца или источников искусственного ультрафиолета.

Меры предосторожности
Меры предосторожности, одинаковые для периндоприла и индапамида
Нарушение функции почек. При почечной недостаточности тяжелой и средней степени (клиренс креатинина < 60 мл/мин) лечение препаратом Ко-пренелия противопоказано. Если у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без видимых признаков нарушения функции почек результаты лабораторных исследований крови демонстрируют признаки функциональной почечной недостаточности, лечение необходимо прекратить с возможностью его восстановления в меньшей дозе или только одной из его составляющих. Таким пациентам необходимо проводить частый мониторинг калия и креатинина в крови: через 2 недели от начала лечения и далее каждые 2 месяца в период терапевтической стабилизации. Случаи возникновения почечной недостаточности наблюдались преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или нарушением функции почек, в том числе со стенозом почечной артерии. Этот препарат не следует применять пациентам со значительным двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.
Артериальная гипотензия и дефицит воды и электролитов. У пациентов с дефицитом натрия (особенно при наличии стеноза почечных артерий) существует риск резкого снижения артериального давления. Поэтому необходим систематический мониторинг клинических признаков дефицита воды и электролитов, который может возникнуть при интеркуррентных случаях рвоты или диареи. У таких пациентов следует регулярно контролировать уровень электролитов в плазме крови. При возникновении значительной артериальной гипотензии может потребоваться инфузия изотонического раствора натрия хлорида. Временная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения. После восстановления объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления лечение можно восстановить в уменьшенной дозе или только одной из составляющих препарата.
Уровень калия в крови. Комбинация периндоприла и индапамида не исключает возможности возникновения гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом

или почечной недостаточностью. Как и при применении любого антигипертензивного средства в комбинации с диуретиком, следует проводить регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Меры предосторожности, связанные с периндоприлом

Кашель. Сообщали о возникновении сухого кашля во время терапии ингибиторами АПФ. Этот кашель является устойчивым и прекращается после отмены препарата. В случае появления этого симптома необходимо принимать во внимание возможность его ятрогенной этиологии. Если назначение ингибитора АПФ для лечения пациента необходимо, может быть принято решение о продолжении терапии.

Педиатрия. Эффективность и переносимость периндоприла, отдельно или в комбинации, у детей и подростков не установлена.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии сердечной недостаточности, дефицита воды и электролитов). Значительная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы наблюдалась во время острого дефицита воды и электролитов (строгая бессолевая диета или длительное лечение диуретиками) у пациентов с низким артериальным давлением, при наличии стеноза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности или цирроза печени с отеками и асцитом. Блокировка этой системы ингибитором АПФ, особенно во время первого применения и в течение первых 2 недель лечения, может вызвать резкое снижение артериального давления и/или повышение уровня креатинина в плазме крови, что подтверждает наличие функциональной почечной недостаточности. Иногда, хотя и редко, это может возникнуть в любое время и иметь острое начало. В таких случаях лечение следует начинать с меньшей дозы с постепенным ее увеличением.

Пациенты пожилого возраста. Перед началом лечения следует проверить функцию почек и уровень калия в крови. Для снижения риска возникновения внезапной артериальной гипотензии, особенно при наличии дефицита воды или электролитов, начальную дозу препарата следует корректировать в зависимости от ответа артериального давления на лечение.

Атеросклероз. Риск возникновения артериальной гипотензии существует во всех группах пациентов, но пациентам с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения препарат следует применять с осторожностью, начиная лечение с низкой дозы.

Реноваскулярная гипертензия. Лечением реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Однако ингибиторы АПФ могут быть полезными для пациентов с реноваскулярной гипертензией, которые ждут операцию или если такая операция невозможна. Препарат Ко-пренелия не следует назначать пациентам с имеющимся стенозом почечной артерии или с подозрением на него. В таком случае лечение необходимо начинать в условиях стационара с меньшей дозы, чем рекомендуемая доза.

Сердечная недостаточность/сердечная недостаточность тяжелой степени. Препарат Ко-пренелия не следует назначать пациентам с сердечной недостаточностью тяжелой степени (IV класса), так как лечение необходимо начинать под медицинским присмотром с уменьшенной начальной дозы. Лечение β-блокаторами пациентов с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью прекращать не нужно, необходимо добавить ингибитор АПФ к β-блокатора.

Пациенты с сахарным диабетом. Препарат Ко-пренелия не следует назначать пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом (спонтанная тенденция к повышению уровня калия в крови), поскольку лечение необходимо начинать под контролем со сниженной начальной дозы. У пациентов с сахарным диабетом, которые ранее применяли пероральные сахароснижающие средства или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень

глюкозы в крови, особенно в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
Рассовые особенности. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у лиц других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в плазме крови таких больных.
Хирургическое вмешательство/анестезия. Ингибиторы АПФ могут вызвать артериальную гипотензию при проведении анестезии, особенно при применении анестетика с гипотензивным потенциалом. Поэтому лечение ингибитором АПФ длительного действия, таким как периндоприл, по возможности рекомендуется прекратить за 1 сутки до хирургического вмешательства.
Стеноз аортального или митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия. Пациентам с обструкцией выхода из левого желудочка следует с осторожностью применять ингибиторы АПФ.
Печеночная недостаточность. Редко применение ингибиторов АПФ ассоциировалось с возникновением синдрома, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует к быстрому некрозу печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неясен. Пациентам, у которых во время приема ингибиторов АПФ развилась желтуха с повышением уровня печеночных ферментов, следует прекратить применение ингибитора АПФ и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение (см. раздел «Побочные реакции»).
Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл, отмечалось увеличение уровня калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст более 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния, особенно дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), добавками или заменителями соли, содержащими калий; или применения других препаратов, связанных с повышением уровня калия в сыворотке крови (например, гепарина, других ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловой кислоты в дозе ≥ 3 г/сутки, ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВС, иммунодепрессивных средств, таких как циклоспорин или такролимус, триметоприм). Применение добавок или заменителей соли, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может вызвать к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезную, иногда летальную аритмию. Если одновременное применение вышеуказанных лекарственных средств считается уместным, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

<u>*Меры предосторожности, связанные с индапамидом*</u>
Баланс воды и электролитов
Уровень натрия в крови. Перед началом лечения и впоследствии через регулярные промежутки времени следует определять уровень натрия в плазме крови. Снижение уровня натрия в крови вначале может быть бессимптомным, поэтому необходим регулярный мониторинг. Контроль следует проводить чаще у пациентов пожилого возраста и больных циррозом печени (см. разделы «Побочные реакции» и «Передозировка»). Любое лечение диуретиками может привести к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия в сочетании с гиповолемией может привести к обезвоживанию и

ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря ионов хлора может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и выраженность этого эффекта незначительны.

Уровень калия в крови. Снижение уровня калия в крови с возникновением гипокалиемии является основным фактором риска при применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Следует избегать снижения уровня калия (< 3,4 ммоль/л) в определенных категорий пациентов высокого риска, таких как пациенты пожилого возраста и/или те, кто недостаточно питается, независимо от применения других лекарственных средств, пациенты с циррозом печени, сопровождающимся отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В таких случаях гипокалиемия повышает кардиотоксичность сердечных гликозидов и риск возникновения нарушений сердечного ритма. Пациенты, имеющие удлиненный QT-интервал врожденного или ятрогенного генеза, также относятся к группе риска. Гипокалиемия, как и брадикардия, является благоприятным фактором возникновения нарушений сердечного ритма тяжелой степени, особенно пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть летальной. Во всех случаях необходим более частый контроль уровня калия в крови. Первое определение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели лечения. При пониженном уровне калия в крови необходимо его откорректировать.

Уровень кальция в крови. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой и приводить к незначительному временному повышению уровня кальция в крови. Значительное повышение уровня кальция в крови может быть связано с диагностированным гиперпаратиреоидизмом. В таких случаях лечение следует прекратить и провести мониторинг функции паращитовидных желез.

Уровень глюкозы в крови. Контроль уровня глюкозы в крови является очень важным для пациентов с сахарным диабетом, особенно при пониженном уровне калия.

Мочевая кислота. У пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты в крови возможно увеличение количества приступов подагры.

Функция почек и диуретики. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее эффективны, когда функция почек в норме или нарушения незначительны (уровень креатинина в крови < 25 мг/л, то есть 220 мкмоль/л у взрослых). У пациентов пожилого возраста уровень креатинина плазмы крови следует определять по формуле Кокрофта с учетом возраста, массы тела и пола: клиренс креатинина (clcr) = (140 – возраст) × масса тела/0,814 × уровень креатинина в плазме крови, где возраст выражен в годах, масса тела – в килограммах, уровень креатинина в плазме крови – в мкмоль/литр. Эта формула приемлема для определения уровня креатинина плазмы крови у мужчин пожилого возраста, но для женщин ее следует адаптировать путем умножения результата на 0,85. Гиповолемия, вызваная потерей воды и натрия вследствие приема диуретиков в начале лечения, снижает гломерулярную фильтрацию, что может привести к повышению уровня мочевины и креатинина в крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет побочных последствий у пациентов с нормальной функцией почек, но может ухудшить имеющуюся почечную недостаточность.

Спортсмены. Спортсмены должны помнить, что этот препарат содержит действующее вещество, которое может показать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома. Сульфонамидные лекарственные средства или производные сульфонамида могут вызвать характерные реакции, приводящие к транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Нелеченная острая глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение включает немедленное прекращение приема лекарственного средства. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться принятие решения о проведении быстрого медицинского или хирургического лечения. К факторам риска развития острой

закрытоугольной глаукомы могут принадлежать наличие в анамнезе аллергии на сульфонамид или пенициллин.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность.

Предостережения, связанные с периндоприлом

Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности нет; однако нельзя исключать небольшое повышение этого риска. Если продолжение лечения ингибиторами АПФ считается обязательным, пациенток, которые планируют беременность, необходимо перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, имеющие подтвержденные данные о безопасности при применении в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным. Известно, что прием ингибиторов АПФ в течение II триместра беременности оказывает токсическое влияние на плод (снижение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и на организм новорожденного ребенка (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если же ингибиторы АПФ применяли во II и III триместрах беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и строения черепа новорожденного. За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

Предостережения, связанные с индапамидом

Данные по применению индапамида беременным женщинам отсутствуют или ограничены (менее 300 случаев). Следствием длительного применения тиазидных диуретиков в III триместре беременности может быть снижение объема циркулирующей крови беременной женщины и маточно-плацентарного кровенаполнения, что может привести фетоплацентарную ишемию и задержку развития плода. Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного токсического воздействия на репродуктивность. В качестве меры пресечения желательно избегать применения индапамида в период беременности.

Кормление грудью

Применение препарата Ко-пренелия противопоказано в период кормления грудью.

Предостережения, связанные с периндоприлом

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

Предостережения, связанные с индапамидом

Данных о проникновении индапамида/метаболитов в грудное молоко недостаточно. Могут развиться гиперчувствительность к производным сульфонамидов и гипокалиемия. Риск для новорожденных/младенцев исключать нельзя. Индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам, применение которых в период кормления грудью связывают с уменьшением или даже подавлением лактации. Индапамид противопоказан в период кормления грудью.

Фертильность

Предостережения, одинаковые для периндоприла и индапамида

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность самцов и самок животных. Влияния на фертильность человека не ожидается.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Два действующих вещества при применении отдельно или в комбинации в виде препарата Ко-пренелия не влияют на способность управлять автотранспортом или другими механизмами, но у некоторых пациентов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами. Как следствие, способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами может ухудшиться.

Способ применения и дозы.

Для перорального применения.

Ко-пренелия, таблетки 4 мг/1,25 мг, показаны пациентам, у которых артериальное давление соответственно не регулируется монотерапией только периндоприлом. Обычная доза составляет 1 таблетку препарата Ко-пренелия, 4 мг/1,25 мг в сутки в виде однократного дозирования, желательно утром перед приемом пищи.

По возможности рекомендуется индивидуальное титрование дозы по компонентам.

Дозировку препарата Ко-пренелия 4 мг/1,25 мг следует назначать, когда артериальное давление не регулируется меньшими дозами комбинированных препаратов периндоприла/индапамида.

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

Ко-пренелия, таблетки 8 мг/2,5 мг, показаны для лечения артериальной гипертензии как замена у пациентов, уже принимающих периндоприл и индапамид параллельно в тех же дозах. Обычная доза составляет 1 таблетку препарата Ко-пренелия, 8 мг/2,5 мг в сутки однократно, желательно утром перед приемом пищи.

Максимальная суточная доза составляет 1 таблетка препарата Ко-пренелия, 8 мг/2,5 мг.

Особенные категории пациентов

Пациенты пожилого возраста (см. раздел «Особенности применения»). Пациентам пожилого возраста следует определить уровень креатинина плазмы крови с учетом возраста, массы тела и пола. Лечение пациентов пожилого возраста можно начинать при нормальной функции почек и после учета ответа артериального давления на терапию.

Нарушение функции почек (см. раздел «Особенности применения»). При наличии нарушений функции почек тяжелой и средней степени (клиренс креатинина < 60 мл/мин) лечение препаратом противопоказано.

Пациентам с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать лечение с подбора соответствующего дозирования компонентов в виде комбинации монопрепаратов.

Пациенты с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин не требуется коррекции дозы.

Обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия в плазме крови.

Нарушение функции печени (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). При наличии нарушений функции печени тяжелой степени лечение противопоказано. Пациенты с нарушениями функции печени средней степени не требуют коррекции дозы.

Дети.

Препарат Ко-пренелия не следует применять для лечения детей и подростков. Безопасность и эффективность применения периндоприла тертбутиламина/индапамида педиатрическим пациентам не установлены. Данные отсутствуют.

Передозировка.

Симптомы. В случае передозировки наиболее частой побочной реакцией является артериальная гипотензия, которая иногда может сопровождаться тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может прогрессировать до анурии (вследствие гиповолемии), а также циркуляторным шоком. Могут возникнуть нарушения водно-электролитного баланса (снижение уровня калия и натрия в плазме крови), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение (пальпитация), брадикардия, тревожность, кашель.
Лечение. Меры первой помощи включают быстрое выведение препарата из организма – промывание желудка и/или прием активированного угля, после этого следует нормализовать водно-электролитный баланс в условиях стационара. В случае возникновения значительной артериальной гипотензии пациенту нужно принять горизонтальное положение с низким изголовьем. В случае необходимости следует провести внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида или применить любой другой способ восстановления объема крови. Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть удален из организма с помощью гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочные реакции.
Применение периндоприла ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствует уменьшению потери калия в плазме крови, обусловленной индапамидом. У 6 % пациентов, которые лечатся препаратом Ко-Пренелия, возникает гипокалиемия (уровень калия <3,4 ммоль/л).
Чаще всего сообщалось о возникновении таких побочных реакций:
- *связанные с периндоприлом:* головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия, нарушение зрения, вертиго, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боли в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, судороги мышц и астения;
- *связанные с индапамидом:* реакции гиперчувствительности, в основном дерматологические, у пациентов со склонностью к аллергическим и астматическим реакциям, и макулопапулезные высыпания.
Во время лечения препаратом могут наблюдаться нижеприведенные побочные эффекты, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть определена согласно имеющейся информации).
Инфекции и инвазии: ринит (очень редко – периндоприл).
Со стороны системы крови и лимфатической системы: эозинофилия (нечасто* – периндоприл); агранулоцитоз (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл и индапамид); апластическая анемия (очень редко – индапамид); панцитопения (очень редко – периндоприл); лейкопения (очень редко – периндоприл и индапамид); нейтропения (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл); гемолитическая анемия (очень редко – периндоприл и индапамид); тромбоцитопения (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл и индапамид).
Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность (главным образом дерматологические реакции у пациентов, склонных к развитию аллергических и астматических реакций) (часто – индапамид).
Со стороны обмена веществ и метаболизма: гипогликемия (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») (нечасто* – периндоприл); гиперкалиемия, оборотная при отмене препарата (см. раздел «Особенности применения») (нечасто* – периндоприл); гипонатриемия (см. раздел «Особенности применения») (нечасто* – периндоприл, частота неизвестна – индапамид); гиперкальциемия (очень редко – индапамид); снижение уровня

калия в крови до состояния гипокалиемии, в частности серьезной у некоторых пациентов группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения») (частота неизвестна – индапамид).
Со стороны психики: изменения настроения (нечасто – периндоприл); нарушения сна (нечасто – периндоприл); спутанность сознания (очень редко – периндоприл).
Со стороны нервной системы: головокружение (часто – периндоприл); головная боль (часто – периндоприл, редко – индапамид); парестезия (часто – периндоприл, редко – индапамид); дисгевзия (часто – периндоприл); сонливость (нечасто* – периндоприл); обморок (нечасто* – периндоприл, частота неизвестна – индапамид); вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска возможно возникновение инсульта (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл); в случае печеночной недостаточности возможно возникновение печеночной энцефалопатии (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения») (частота неизвестна – индапамид).
Со стороны органов зрения: нарушение зрения (часто – периндоприл, частота неизвестна – индапамид); миопия (см. раздел «Особенности применения») (частота неизвестна – индапамид); нечеткость зрения (частота неизвестна – индапамид).
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго (часто – периндоприл, редко – индапамид); звон в ушах (часто – периндоприл).
Со стороны сердца: пальпитации (нечасто* – периндоприл); тахикардия (нечасто* – периндоприл); стенокардия (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл); аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий) (очень редко – периндоприл и индапамид); вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска возможно возникновение инфаркта миокарда (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл); пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально летальная) (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») (частота неизвестна – индапамид).
Со стороны сосудов: артериальная гипотензия (и проявления, связанные с гипотеизией) (см. раздел «Особенности применения») (часто – периндоприл, очень редко – индапамид); васкулит (нечасто* – периндоприл).
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель (см. раздел «Особенности применения») (часто – периндоприл); одышка (часто – периндоприл); бронхоспазм (нечасто – периндоприл); эозинофильная пневмония (очень редко – периндоприл).
Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в абдоминальний области (часто – периндоприл); запор (часто – периндоприл, редко – индапамид); диарея (часто – периндоприл); диспепсия (часто – периндоприл); тошнота (часто – периндоприл, редко – индапамид); рвота (часто – периндоприл, нечасто – индапамид); сухость во рту (нечасто – периндоприл, редко – индапамид); панкреатит (очень редко – периндоприл и индапамид).
Со стороны гепатобилиарной системы: гепатит (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл, частота неизвестна – индапамид); нарушение функции печени (очень редко – индапамид).
Со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд (часто – периндоприл); сыпь (часто – периндоприл); макулопапулезная сыпь (часто – индапамид); крапивница (см. раздел «Особенности применения») (нечасто – периндоприл, очень редко – индапамид); ангионевротический отек (см. раздел «Особенности применения») (нечасто – периндоприл, очень редко – индапамид); пурпура (нечасто – индапамид); гипергидроз (нечасто – периндоприл); реакции фоточувствительности (нечасто* – периндоприл, частота неизвестна – индапамид); пемфигоид (нечасто* – периндоприл); усиление симптомов

псориаза (редко* – периндоприл); мультиформная еритема (очень редко – периндоприл); токсический эпидермальный некролиз (очень редко – индапамид); синдром Стивенса–Джонсона (очень редко – индапамид).
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: судороги мышц (часто – периндоприл); возможно ухудшение существующей острой системной красной волчанки (частота неизвестна – индапамид); артралгия (нечасто* – периндоприл); миалгия (нечасто* – периндоприл).
Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность (нечасто – периндоприл); острая почечная недостаточность (очень редко – периндоприл и индапамид).
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция (нечасто – периндоприл).
Общие нарушения и реакции в месте введения: астения (часто – периндоприл); боль в груди (нечасто* – периндоприл); недомогание (нечасто* – периндоприл); периферический отек (нечасто* – периндоприл); пирексия (нечасто* – периндоприл); усталость (редко – индапамид).
Результаты лабораторных исследований: повышение уровня мочевины в крови (нечасто* – периндоприл); повышение уровня креатинина в крови (нечасто* – периндоприл); повышение уровня билирубина в крови (редко – периндоприл); повышение уровня печеночных ферментов (редко – периндоприл, частота неизвестна – индапамид); снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особенности применения») (очень редко – периндоприл); повышение уровня глюкозы в крови (частота неизвестна – индапамид); повышение уровня мочевой кислоты в крови (частота неизвестна – индапамид); удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») (частота неизвестна – индапамид).
Повреждения, отравления и осложнения при проведении процедур: падение (нечасто* – периндоприл).

* Частота проявлений побочных реакций, выявленных с помощью спонтанных сообщений, рассчитанная по данным клинических исследований.

При применении других ингибиторов АПФ сообщали о случаях возникновения синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ). Поэтому можно расценивать СНСАДГ как вероятное осложнение, связанное с применением ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, с частотой возникновения очень редко.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Отчет о подозреваемых побочных реакциях в пострегистрационный период лекарственного средства является важным. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риск применения препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать через национальную систему отчетности о любых случаях подозреваемых побочных реакций.

Срок годности. 3 года от даты изготовления *in bulk.*

Условия хранения.
таблетки 4 мг/1,25 мг: В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ˚С.
Хранить в недоступном для детей месте.
таблетки 8 мг/2,5 мг: Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.
По 10 таблеток у блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.
01032, Украина, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.