

Листок-вкладыш (одновременно инструкция по медицинскому применению лекарственного средства)

**Торговое название** Ко-Пренесса® (Co-Prenessa®)

**Международное непатентованное название** Perindopril erbumine/indapamide

**Лекарственная форма** Таблетки 2 мг/0.625 мг; Таблетки 4 мг/1.25 мг.

### Состав

**Ко-Пренесса 2 мг/0.625 мг таблетки**

Каждая таблетка содержит 2 мг периндоприла эрбумина, что соответствует 1.67 мг периндоприла, и 0.625 мг индапамида.

**Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг таблетки**

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла эрбумина, что соответствует 3,34 мг периндоприла, и 1,250 мг индапамида.

**Вспомогательные вещества:** кальция хлорид гексагидрат, лактозы моногидрат, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный гидратированный, магния стеарат.

### Описание

**Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг таблетки**

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями и выгравированной короткой линией на одной стороне.

**Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг таблетки**

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями и насечкой на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа** Ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками. Код АТХ: С09ВА04.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Два крупных рандомизированных контролируемых испытания (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов - мишеней.

VA NEPHRON-D исследование было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функции почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотонии. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты имеют отношение и к другим иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у больных диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискерена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

### **Фармакокинетика**

#### Связанная с Ко-Пренессой

Комбинированный прием периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетические свойства по сравнению с их отдельным применением.

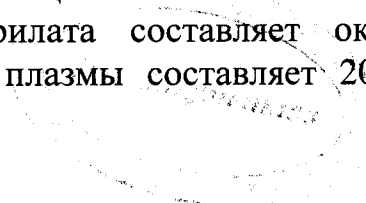
#### Связанная с периндоприлом

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается и достигает пика концентрации в течение 1 часа. Период полувыведения составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27 % принятой дозы периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита перендоприлата. Кроме активного периндоприлата, периндоприл образует пять неактивных метаболитов. Пик концентрации периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа.

Так как прием пищи уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биодоступность, то периндоприл терт-бутиламин рекомендуется принимать внутрь один раз в день утром до приема пищи.

Было показано, что взаимосвязь между дозой периндоприла и его содержанием в плазме крови является линейной функцией.

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет около 0.2 л/кг. Связывание периндоприлата с белком плазмы составляет 20 %, 

главным образом связывание происходит с ангиотензин превращающим ферментом и зависит от концентрации препарата.

Периндоприлат выводится с мочой. Конечный период полувыведения несвязанной фракции составляет приблизительно 17 часов. Состояние равновесия достигается в течение 4 дней.

Выведение периндоприлата снижено у пожилых лиц, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью зависит от степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

Диализный клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходной молекулы снижен наполовину. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается и, следовательно, корректировка дозы не требуется.

#### Связанная с индапамидом

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

Максимальная концентрация в плазме у человека достигается приблизительно через один час после приема препарата перорально. Связывание с белками плазмы составляет 79 %. Период полувыведения включает в себя от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме. Выводится главным образом с мочой (70 % дозы) и фекалиями (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

#### **Показания к применению**

Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг и 4 мг/1,25 мг

Первичная артериальная гипертензия.

Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг

Ко-Пренесса таблетки 4 мг/1,25 мг назначают пациентам, когда артериальное давление в достаточной мере не контролируется с помощью монотерапии периндоприлом.

#### **Противопоказания**

##### Связанные с периндоприлом

- Гиперчувствительность к периндоприлу или любым другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк.
- Второй и третий триместры беременности.

Одновременное применение Ко-Пренессы и алискиренсодержащих лекарственных средств противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

#### Связанные с индапамидом

- Гиперчувствительность к индапамиду или любым другим сульфонидами.
- Тяжелое нарушение почечной функции (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение печеночной функции.
- Гипокалиемия.
- Одновременное применение с противоаритмическими препаратами, вызывающими удлинение интервала QT в связи с повышением риска развития желудочковой тахикардии типа "пируэт".
- Период лактации.

#### Связанные с Ко-Пренесса

- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата.
- В связи с недостаточным клиническим опытом таблетки Ко-Пренесса не должны применяться:
- у пациентов на диализе;
  - у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

#### **Способ применения и дозы**

Для приема внутрь.

#### Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг

Обычная доза - по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед едой.

Если после одного месяца лечения артериальное давление не поддается контролю, то дозировка может быть удвоена.

#### Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг

Ко-Пренесса таблетки 4 мг/1,25 мг назначаются в тех случаях, когда не удается достигнуть контроля артериального давления приемом таблеток Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг.

Обычная доза – по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед едой.

Индивидуальный подбор дозы осуществляется, по возможности, каждым компонентом в отдельности.

В случае клинической необходимости возможно назначение таблеток Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг при неэффективности монотерапии периндоприлом.

#### *Пожилые пациенты*

#### Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг

Начальная доза - по 1 таблетке 1 раз в сутки.

**Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг**

Лечение следует начинать после оценки реакции артериального давления и функции почек.

***Пациенты с нарушением почечной функции*****Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг и 4 мг/1,25 мг**

При тяжелом нарушении почечной функции (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) лечение противопоказано. Пациентам с умеренным нарушением почечной функции (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) максимальная доза препарата Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг – по 1 таблетке 1 раз в сутки.

**Ко-Пренесса 4 мг/1,25 мг**

Пациентам с умеренным нарушением почечной функции (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать лечение с адекватной дозы свободной комбинации.

Пациентам с клиренсом креатинина большим или равным 60 мл/мин модификация дозы не требуется.

Обычное медицинское наблюдение должно включать частый контроль креатинина и калия.

***Пациенты с нарушением функции печени***

При тяжелом нарушении функции печени лечение противопоказано.

Пациентам с умеренным нарушением функции печени модификация дозы не требуется.

***Дети и подростки***

Препарат Ко-Пренесса таблетки 2 мг/0,625 мг и таблетки 4 мг/1,25 мг не должен назначаться детям и подросткам, так как эффективность и переносимость периндоприла при моно- или комбинированной терапии у этой категории пациентов не установлены.

**Побочное действие**

Прием периндоприла ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и уменьшает потерю калия, вызванную индапамидом.

Гипокалиемия (концентрация калия < 3,4 ммоль/л) наблюдалось у 2% пациентов, получавших комбинацию периндоприла и индапамида.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно Всемирной организации здравоохранения: очень частые ( $\geq 1/10$ ); частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечастые ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); редкие ( $\geq 1/10.000$   $< 1/1.000$ ); очень редкие ( $< 1/10.000$ ), неизвестна (не могут быть оценены по доступным данным).

Частота побочных эффектов перечислена для отдельных систем органов.

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

- очень редкие: тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия; при назначении ингибиторов АПФ в особых группах (у пациентов, которые перенесли трансплантацию почек, у пациентов на гемодиализе) наблюдалась анемия.

***Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы***

- частые: парестезия, головная боль, головокружение, вертиго;
- нечастые: нарушения настроения или сна; астения
- очень редкие: спутанность сознания.

#### *Нарушения со стороны органа зрения*

- частые: зрительные нарушения.

#### *Нарушения со стороны органа слуха*

- частые: звон в ушах.

#### *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

- частые: ортостатическая или неортостатическая гипотензия;
- очень редкие: аритмия, включая брадикардию, желудочковая тахикардия, мерцание предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда, на фоне чрезмерной гипотензии у пациентов группы высокого риска.

#### *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

- частые: одышка; прием ингибиторов ангиотензин превращающего фермента может вызвать появление сухого кашля, который исчезает после отмены препарата. При появлении данного симптома следует учитывать возможность ятрогенной этиологии.
- нечастые: бронхоспазм;
- очень редкие: эозинофильная пневмония, ринит.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

- частые: запор, сухость во рту, тошнота, боль в эпигастрии, боль в животе, нарушение вкуса, рвота, диспепсия, диарея;
- очень редкие: панкреатит.

#### *Гепато-билиарные нарушения*

- очень редкие: цитолитический гепатит либо холестатический гепатит;
- неизвестные: в случае печеночной недостаточности вероятно развитие печеночной энцефалопатии.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

- частые: сыпь, зуд, макулопапулёзные высыпания;
- нечастые: ангионевротический отёк лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, глотки и/или гортани, крапивница; реакция гиперчувствительности, главным образом дерматологическая, у лиц с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям; пурпура; возможно ухудшение уже существующей системной красной волчанки;
- очень редкие: мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона; отмечались случаи реакций фоточувствительности.

#### *Нарушения со стороны скелетно-мышечной, соединительной и костной тканей*

- частые: мышечные судороги.

#### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

- нечастые: почечная недостаточность;
- очень редкие: острая почечная недостаточность.

#### *Нарушения со стороны половых органов и молочных желез*

- нечастые: импотенция.

#### *Осложнения общего характера и реакции в месте введения*

- нечастые: потоотделение.

#### *Лабораторные показатели*

- Дефицит калия с особо серьезным снижением уровня калия у отдельных лиц в группе риска;
  - Гипонатриемия и/или гиповолемиа, вызывающая дегидратацию и ортостатическую гипотензию;
  - Повышение уровней мочевой кислоты и уровня глюкозы крови во время лечения;
  - Незначительное повышение содержания мочевины и уровня креатинина в плазме крови, обратимое при прекращении лечения. Это повышение наиболее характерно при стенозе почечной артерии, лечении диуретиками артериальной гипертензии, почечной недостаточности;
  - Повышение уровней содержания калия, обычно временное.
- редкие: повышенные уровни кальция в плазме крови.

### **Передозировка**

*Симптомы.* Наиболее вероятной нежелательной реакцией в случае передозировки является гипотензия, иногда сопровождающаяся тошнотой, рвотой, мышечными судорогами, головокружением, сонливостью, спутанным сознанием, олигурией, которая может усугубиться до анурии (вследствие гиповолемии). Возможны нарушения водно-электролитного баланса (низкое содержание натрия и калия).

*Лечение.* Первой неотложной мерой является элиминация принятого препарата путем промывания желудка и/или приема активированного угля, а затем - восстановление водно-электролитного баланса в специализированном центре до возвращения показателей к норме. В случае развития явной гипотензии пациенту необходимо придать положение «лёжа на спине с опущенной головой». При необходимости внутривенно назначают изотонический раствор, или может быть использован другой метод восстановления объема. Периндоприлат - активная форма периндоприла - можно удалить из организма с помощью диализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами, а также другие виды взаимодействия**

#### Общие для периндоприла и индапамида

*Одновременное применение не рекомендуется*

Литий: отмечены случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и случаи токсичности при комбинированном назначении

лития и ингибиторов АПФ. Сопутствующий прием тиазидных диуретиков может способствовать повышению уровня лития и усиливать риск развития литиевой токсичности, развившихся на фоне приема ингибиторов АПФ. Одновременное применение периндоприла в комбинации с индапамидом и лития не рекомендуется, но если препарат доказано необходим, то следует проводить тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови.

*Одновременное применение, требующее особой осторожности*

- Баклофен: потенцирование антигипертензивного эффекта. Следует осуществлять контроль артериального давления и функции почек, а также, при необходимости, проводить корректировку дозы антигипертензивного средства.
- Нестероидные противовоспалительные препараты: одновременное применение ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может стать причиной снижения гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС также повышает риск нарушения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также рекомендовано осуществлять контроль функции почек до и после начала совместного лечения.

*Одновременное применение, требующее осторожности*

- Имипрамино-подобные антидепрессанты (трициклические), нейрорептики: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
- Кортикостероиды, тетракозактид: уменьшение гипотензивного эффекта (задержка воды и соли, вызванная действием кортикостероидов).
- Другие гипотензивные средства: возможно дополнительное снижение АД.

Связанные с периндоприлом

Клинические испытания показали, что в сравнении с использованием одного РААС-действующего агента двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, связано с более высокой частотой таких побочных эффектов как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность)

*Одновременное применение не рекомендуется*



– Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, моно- или комбинированная терапия) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, вызванную диуретиками. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли могут быть причиной значительного повышения уровня калия в сыворотке крови (потенциально летального). Если совместный прием показан из-за доказанной гипокалиемии, необходимо соблюдать осторожность и осуществлять частый контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ.

*Одновременное применение, требующее особой осторожности*

- Противодиабетические средства (инсулин, гипогликемические сульфонамиды). Подтверждено для каптоприла и эналаприла. Прием ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или производные сульфанилмочевины. Случаи наступления гипогликемии встречаются крайне редко (улучшение толерантности к глюкозе приводит к снижению потребности в инсулине).

*Одновременное применение, требующее осторожности*

- Аллопуринол, цитостатики или иммунодепрессивные вещества, системные кортикостероиды или прокаинамид: одновременное применение этих препаратов с ингибиторами АПФ может увеличить риск развития лейкопении.
- Анестетики: ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих средств.
- Диуретики (тиазидные или «петлевые» диуретики): предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к гиповолемии и риску развития гипотензии в начале лечения периндоприлом.
- Препараты золота: в редких случаях были отмечены нитритоидные реакции (симптомы: гиперемия лица, тошнота, рвота и гипотензия) у пациентов, получающих инъекционные препараты золота (ауротиомалат натрия) и ингибиторы АПФ, в том числе эналаприл.

Связанные с индапамидом

*Одновременное применение, которое требует особой осторожности*

– Препараты, вызывающие желудочковую тахикардию типа "пируэт". Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида и препаратов, вызывающих желудочковую тахикардию типа "пируэт", таких как: противоаритмические вещества класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); противоаритмические вещества класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики

(пимозид); другие вещества, такие как бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует проводить профилактику гипокалиемии, при необходимости - осуществлять коррекцию и контролировать интервал QT на ЭКГ.

- Калийсберегающие препараты - амфотерицин В (в/в путь введения), глюко- и минералокортикоиды (системный путь введения), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства: увеличивают риск снижения уровня калия (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия, в случае необходимости - проведение коррекции. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Не следует назначать стимулирующие слабительные средства.
- Сердечные гликозиды: низкий уровень калия может усиливать токсическое действие сердечных гликозидов. Следует контролировать содержание калия и показатели ЭКГ; при необходимости лечение должно быть пересмотрено.

#### *Одновременное применение, требующее осторожности*

- Метформин: лактоацидоз за счет приема метформина, вызываемый возможной функциональной почечной недостаточностью, связан с применением диуретиков и, в особенности, «петлевых» диуретиков. Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
- Йодсодержащие контрастные средства: в случае дегидратации, вызванной приемом диуретиков, повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащего контрастного средства в высоких дозах. Перед назначением йодсодержащих препаратов следует провести регидрацию.
- Препараты кальция: риск повышения содержания кальция вследствие снижения его экскреции с мочой.
- Циклоспорин: риск повышения уровня креатинина в плазме без изменения уровня, циркулирующего циклоспорина, даже в случае отсутствия снижения содержания воды и электролитов.

### **Особые указания**

#### Общие для периндоприла и индапамида

Для низкодозированной комбинации - Ко-Пренесса таблетки 2 мг/0,625 мг - значительного снижения побочных реакций на препарат, за исключением гипокалиемии, по сравнению с наименьшими утвержденными дозировками отдельных компонентов, выявлено не было. Если пациент одновременно начинает прием двух новых для него антигипертензивных средств, то не

может быть исключено повышение частоты идиосинкразических реакций. Для минимизации этого риска следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

#### Связанные с периндоприлом

##### *Двойная блокада ренин- ангиотензин – альдостероновой системы (РААС)*

Одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Вследствие двойной блокады РААС комбинированное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Назначение терапии двойной блокады РААС вследствие ее абсолютной необходимости должно происходить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Не рекомендуется совместное назначение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

##### *Нейтропения/агранулоцитоз*

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения встречается редко. Периндоприл с предельной осторожностью следует назначать пациентам с коллагенозами, применяющим иммуносупрессивное лечение, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, особенно при уже существующих нарушениях почечной функции. У таких пациентов могут развиваться серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечают на интенсивную антибиотикотерапию. В случае назначения периндоприла рекомендовано периодически контролировать количество лейкоцитов; пациенты должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка) необходимо немедленно обратиться к врачу.

##### *Гиперчувствительность/ангионевротический отек*

Известны случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл. В таких случаях следует немедленно прекратить прием препарата и установить соответствующий контроль состояния пациента до подтверждения полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек затрагивает только лицо и губы, его проявления обычно проходят без специального лечения, однако для облегчения симптомов можно применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. В таком случае должна быть

незамедлительно назначена соответствующая терапия, которая может включать подкожное введение раствора эпинефрина 1:1000 (0,3 мл – 0,5 мл) и/или меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

Установлена более высокая частота встречаемости ангионевротического отека у чернокожих пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не связан с терапией ингибиторами АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека во время приема препаратов этой группы.

Известны редкие случаи развития ангионевротического отека кишечника на фоне терапии ингибиторами АПФ, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики пациентов, получающих ингибиторы АПФ и поступающих с болью в животе.

#### *Анафилактикоидные реакции во время десенсибилизации*

Имеются отдельные сообщения о развитии стойкой, угрожающей жизни анафилактикоидной реакции у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам, склонным к аллергическим реакциям и проходящим курс десенсибилизации; следует избегать назначения препарата пациентам, проходящим иммунотерапию ядами перепончатокрылых насекомых. В случаях, когда пациенту требуется и лечение ингибиторами АПФ, и десенсибилизация, наступление таких реакций можно предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ как минимум за 24 часа до начала курса десенсибилизирующей терапии.

#### *Анафилактикоидные реакции во время ЛПНП-афереза*

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ при проведении ЛПНП-афереза с использованием сульфата декстрана, отмечены редкие случаи развития угрожающих жизни анафилактикоидных реакций. Наступление таких реакций можно предотвратить путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП.

#### *Гемодиализ*

Известны случаи появления анафилактикоидных реакций у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием мембран с высокой плотностью потока (например, AN 69®) и одновременно находящихся на лечении ингибиторами АПФ. Таким пациентам следует назначать или применение мембран для диализа другого типа, или прием антигипертензивных препаратов другого класса.

#### *Калийсберегающие диуретики, соли калия*

Совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также солей калия не рекомендуется.

#### Связанные с индапамидом

При нарушении функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызывать энцефалопатию. В указанном случае прием лекарственного средства следует немедленно прекратить.

#### *Фоточувствительность*

Известны случаи проявления реакций фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. При развитии таких реакций прием препарата рекомендуется прекратить. При повторном назначении диуретиков следует защищать открытые участки кожи от прямого воздействия солнечных лучей или искусственного УФ излучения.

#### Предосторожности при применении

##### Общие для периндоприла и индапамида

#### *Нарушение функции почек*

Лечение противопоказано пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Лечение также следует прекратить, если у пациента с артериальной гипертензией без предшествующего выраженного нарушения функции почек в ходе исследования крови выявлена функциональная почечная недостаточность. Терапия может быть возобновлена в последующем низкой дозировке, либо только одним из компонентов.

Обычное медицинское обследование таких пациентов должно включать частый контроль уровней калия и креатинина по схеме: первый раз - после двух недель лечения, затем - каждые два месяца в период терапевтической стабильности. Почечная недостаточность отмечалась главным образом у пациентов с острой сердечной недостаточностью или латентной почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии.

Прием данного препарата обычно не рекомендуется пациентам с билатеральным стенозом почечной артерии или пациентам с одной функционирующей почкой.

#### *Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса*

При пониженном содержании натрия, особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, существует риск внезапного падения артериального давления. Поэтому следует проводить систематический анализ для выявления клинических признаков дефицита в организме воды и электролитов, например, после диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме.

В случае выраженной гипотензии может понадобиться внутривенное введение изотонического раствора. Преходящая гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения. После восстановления удовлетворительного объема крови и артериального давления лечение может быть возобновлено либо с более низкой дозировкой лекарственного средства, либо только одним из его компонентов.

#### *Содержание калия*

30.12.2014

Комбинация периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью. Как и при приеме других гипотензивных средств, содержащих диуретик, следует проводить регулярный мониторинг содержания калия в плазме.

#### *Вспомогательные вещества*

Препарат не следует назначать пациентам с редким наследственным нарушением непереносимости галактозы, лактозной недостаточностью и нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

#### Связанные с периндоприлом

##### *Кашель*

Прием ингибиторов АПФ может вызвать появления сухого кашля, который носит персистирующий характер и исчезает после отмены препарата. Этот симптом может иметь ятрогенную этиологию. Если назначение ингибитора АПФ является предпочтительным, то следует рассмотреть возможность продолжения лечения.

##### *Дети и подростки*

Эффективность и переносимость периндоприла детьми и подростками не установлена.

##### *Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, нарушения водно-солевого баланса и др.)*

При существенной потере воды и электролитов (строгая бессолевая диета или длительное лечение диуретиками), особенно у пациентов с изначально низким артериальным давлением, при стенозе почечной артерии, хронической сердечной недостаточности или циррозе печени, сопровождающемся отеками и асцитом, происходит выраженная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следовательно, угнетение этой системы при приеме ингибиторов АПФ может вызвать (наиболее вероятно при первом приеме лекарственного средства или в течение первых двух недель лечения) резкое падение артериального давления и/или повышение содержания креатинина в плазме, что свидетельствует о функциональной почечной недостаточности. В редких случаях, эти симптомы могут развиваться остро и с различным временем до начала их появления. В таких случаях лечение может быть возобновлено с более низкой дозы, постепенно ее увеличивая.

##### *Лица пожилого возраста*

Перед началом лечения следует оценить функцию почек и уровень калия. Во избежание резкого снижения артериального давления начальную дозу препарата подбирают в зависимости от степени снижения артериального давления, особенно в случае нарушения водно-электролитного баланса.

##### *Пациенты с установленным атеросклерозом*

Риск гипотензии существует у всех пациентов, но особую осторожность необходимо соблюдать у пациентов с ишемической болезнью сердца или

недостаточностью мозгового кровообращения. Лечение следует начинать с низких доз.

#### *Реноваскулярная гипертензия*

Лечение реноваскулярной гипертензии осуществляется путем реваскуляризации. Однако применение ингибиторов АПФ может быть благоприятным у пациентов с реноваскулярной гипертензией, ожидающих хирургического вмешательства, или при отсутствии возможности такого лечения.

При назначении препарата Ко-Пренесса пациентам с установленным или с предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать в условиях стационара с низкой дозы, при этом необходим контроль почечной функции и содержания калия, так как у некоторых пациентов развивалась функциональная почечная недостаточность, обратимая при отмене препарата.

#### *Другие группы риска*

У пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по NYHA) или у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного повышения уровня калия) лечение следует начинать с низких доз и под контролем врача. Пациенты с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью не должны прекращать лечение бета-блокаторами: ингибитор АПФ следует принимать совместно с бета-блокаторами.

#### *Пациенты с сахарным диабетом*

При назначении препарата Ко-Пренесса пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

#### *Этнические особенности*

Периндоприл (как и другие ингибиторы АПФ) оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

#### *Хирургические вмешательства / Анестезия*

Ингибиторы АПФ могут спровоцировать падение артериального давления при проведении анестезии, особенно если используемый анестетик обладает гипотензивным действием. Поэтому лечение ингибиторами АПФ пролонгированного действия, такими как периндоприл, рекомендуется, по возможности, прекратить за один день до проведения хирургической операции.

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

Следует соблюдать осторожность при использовании ингибиторов АПФ у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

#### *Печеночная недостаточность*

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ сопровождалась синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза печени и (иногда) заканчивался летальным исходом. Механизм этого синдрома не известен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или значительно повышается уровень печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибиторов АПФ и пройти тщательное медицинское обследование.

#### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл, отмечались случаи повышения содержания калия в сыворотке крови. Факторы риска гиперкалиемии включают почечную недостаточность, возраст > 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли. К пациентам группы риска также относятся пациенты, принимающие другие препараты, способствующие повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Если сопутствующее назначение вышеупомянутых средств считается необходимым, то их прием должен проводиться при регулярном контроле уровня калия в сыворотке крови.

#### Связанные с индапамидом

##### *Водно-электролитный баланс*

##### *Содержание натрия*

До начала лечения необходимо провести оценку содержания натрия; в дальнейшем такое обследование должно проводиться регулярно. Прием любых диуретических препаратов может привести к снижению содержания натрия в плазме крови, что, в свою очередь, способствует развитию ряда серьезных осложнений. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, именно поэтому необходимо проводить регулярный контроль. У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени мониторинг должен проводиться еще чаще.

##### *Содержание калия*

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Учитывать риск снижения калия ниже допустимого уровня (< 3.4 ммоль/л) необходимо у лиц, входящих в группы повышенного риска: пожилые пациенты и/или пациенты с нарушениями питания, независимо от того, принимают ли они другие препараты; пациенты с циррозом печени, который сопровождается отеками и асцитом; пациенты с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В таких



случаях гипокалиемия усиливает токсичность сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска относятся также пациенты с увеличенным интервалом QT. Гипокалиемия, брадикардия, являются факторами риска развития серьезных нарушений сердечного ритма, особенно желудочковой тахикардии типа "пируэт", которые могут привести к летальному исходу. Во всех описанных случаях следует регулярно контролировать уровень калия. Первое определение содержания калия в плазме необходимо провести в течение первой недели после начала лечения. В случае снижения уровня калия необходимо провести коррекцию.

#### *Содержание кальция*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Значительное повышение уровня кальция может быть следствием скрытого гиперпаратиреоза. В этом случае лечение следует прекратить до тех пор, пока не будет исследована функция паращитовидных желез.

#### *Содержание глюкозы в крови*

У пациентов с сахарным диабетом необходимо постоянно контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в тех случаях, когда одновременно снижено содержание калия.

#### *Мочевая кислота*

У пациентов с гиперурикемией на фоне терапии препаратом Ко-Пренесса может увеличиваться частота обострения приступов подагры.

#### *Функция почек и диуретики*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики максимально эффективны в тех случаях, когда почечная функция находится в норме или нарушена незначительно (для взрослых пациентов уровень креатинина ниже 25 мг/л, т.е. 220 мкмоль/л). У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны корректироваться с учетом возраста, веса и пола пациента по формуле Кокрофта:  $cl_{cr} = (140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела в кг} / 0.814 \times \text{уровень креатина в плазме в мкмоль/л}$ . Эта формула выведена для пожилых мужчин и может быть адаптирована для женщин путем умножения результата на 0.85.

В начале лечения гиповолемия, вызванная потерей воды и натрия на фоне приема диуретиков, может приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации и сопровождаться повышением концентрации креатинина и мочевины в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не приводит к нежелательным последствиям у пациентов с неизменной функцией почек, однако у больных с почечной недостаточностью может вызывать ухудшение состояния.

#### *Спортсмены*

Ко-Пренесса содержит активное вещество, которое может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

### *Беременность и лактация*

#### *Беременность*

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности. Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не исключается. За исключением тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибиторов АПФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием ингибитора АПФ должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная терапия. При применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). В случае если прием ингибитора АПФ осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа. У новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно контролировать АД для предотвращения возможного развития гипотензии.

Продолжительный прием тиазидных диуретиков в третьем триместре беременности может привести к сокращению объема материнской плазмы, а также к уменьшению маточно-плацентарного кровотока, что может стать причиной фето-плацентарной ишемии и задержки роста плода. Кроме того, известны редкие случаи развития гипогликемии и тромбоцитопении новорожденных на фоне приема диуретиков незадолго до родов.

#### *Период лактации*

Применение препарата противопоказано в период кормления грудью.

Поскольку оба активных компонента лекарственного средства могут вызывать серьезные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, то следует принять решение либо о прекращении грудного кормления, либо о приостановлении лечения, принимая во внимание необходимость указанной терапии для матери.

#### *Влияние на способность управлять автомобилем и работу с потенциально опасными механизмами*

Ни одно из действующих веществ ни индивидуально, ни в комбинации в составе лекарственного средства Ко-Пренесса не оказывает

непосредственного влияния на способность управлять автомобилем и работать с потенциально опасными механизмами. Однако у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другими гипотензивными средствами, препарат может вызвать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления и, таким образом, косвенно повлиять на их психофизическое состояние.

**Форма выпуска и упаковка** 30, 60 или 90 таблеток (3, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток) в картонной коробке с листком-вкладышем.

**Условия хранения** Хранить при температуре до 30°C в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности** 3 года.

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту врача.

**Производитель** КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.