

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

Ко-Перинева, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Ко-Перинева, 2,5 мг + 8 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид + периндоприл.

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

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

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

Ко-Перинева, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

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

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

Ко-Перинева, 2,5 мг + 8 мг, таблетки

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

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

Ко-Перинева, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

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

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Ко-Перинева, 2,5 мг + 8 мг, таблетки

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

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ко-Перинева показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эссенциальная гипертензия

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

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

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

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Ко-Перинева противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав препарата Ко-Перинева. Препарат Ко-Перинева в дозировке 2,5 мг + 8 мг противопоказан пациентам с умеренным нарушением функции почек (см. раздел 4.3.).

Пациентам с КК ≥ 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходимо регулярно контролировать концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3.).

При умеренном нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат Ко-Перинева не следует применять у детей и подростков до 18 лет ввиду отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой.

При необходимости таблетку препарата Ко-Перинева в дозировке 1,25 мг + 4 мг (или в дозировке 2,5 мг + 8 мг) можно разламывать по линии разлома (риске) для облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4.3. Противопоказания

Индапамид

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонидами.
- Тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 30 мл/мин).
- Умеренное нарушение функции почек (КК ниже 60 мл/мин) (для препарата Ко-Перинева в дозировке 2,5 мг + 8 мг).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.

Периндоприл

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

Препарат Ко-Перинева

- Гиперчувствительность к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Ко-Перинева не следует применять:

- у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- у пациентов с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка (СКВ), склеродермия и др.); сопутствующее применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов или прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами алискирена у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, АРА II у пациентов без диабетической нефропатии, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, ингибиторами неприлизина (см. раздел 4.5.), препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), сердечными гликозидами, лекарственными препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II–IV функционального класса по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст, проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), состояние после трансплантации почки, хирургическое вмешательство/анестезия, стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), атеросклероз, представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения), спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме, гиперкалиемию, гипонатриемию, отягощенный аллергологический анамнез, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Общее для индапамида и периндоприла

Применение комбинации индапамид + периндоприл не сопровождается существенным снижением частоты нежелательных реакций, за исключением гипокалиемии, по сравнению с приемом отдельных компонентов препарата в наименьших разрешенных для применения дозах (см. раздел 4.8). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые

пациент не получал ранее, нельзя исключить увеличения частоты развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Препараты лития

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

Нарушение функции почек

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

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца в период, когда доза препарата подобрана. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или исходной почечной недостаточностью, в том числе, при стенозе почечной артерии.

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

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

В случае исходной гипонатриемии существует риск внезапного развития артериальной гипотензии, в частности, у пациентов со стенозом почечной артерии. Поэтому необходимо проведение систематической оценки симптомов обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов в плазме крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное (в/в) введение изотонического солевого раствора.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию препаратом Ко-Перинева, применяя низкие дозы препарата, либо применять только один из компонентов препарата.

Содержание калия в плазме крови

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

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность

Имеются сообщения о случаях развития реакций фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (см. раздел 4.8.). При развитии реакций фоточувствительности на фоне приема препарата лечение следует прекратить. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс

Содержание натрия в плазме крови

До начала лечения препаратом Ко-Перинева необходимо определить содержание натрия в плазме крови, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания натрия в плазме крови показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы 4.8. и 4.9.). Лечение любыми диуретиками может вызывать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

Содержание калия в плазме крови

Снижение содержания калия с гипокалиемией является основным риском, связанным с терапией тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Гипокалиемия может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии.

Необходимо предупреждать риск снижения содержания калия (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени с отеками и асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития нарушений ритма.

К группе повышенного риска относятся пациенты с удлинением интервала QT на ЭКГ, как врожденным, так и вызванным действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, также, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных случаях необходим более частый контроль содержания калия в плазме крови. Первое определение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала терапии препаратом Ко-Перинева. При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция. Гипокалиемия, связанная с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентна к лечению до тех пор, пока уровень магния в сыворотке крови не будет скорректирован.

Содержание кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженное повышение содержания кальция может быть связано с недиагностированным гиперпаратиреозом. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Содержание магния в плазме крови

На фоне применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, включая индапамид, отмечалось увеличение выделения магния почками, что может стать причиной развития гипوماгнемии (см. разделы 4.5. и 4.8.).

Концентрация глюкозы в крови

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно когда содержание калия в плазме крови низкое.

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови имеется тенденция к увеличению частоты возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л).

У пациентов пожилого возраста концентрация креатинина в плазме крови должна оцениваться с учетом возраста, массы тела и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

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

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

Формула подходит для мужчин пожилого возраста; для женщин пожилого возраста следует умножить результат на коэффициент 0,85.

В начале лечения диуретиком у пациентов из-за гиповолемии (вследствие выведения воды и ионов натрия) может наблюдаться временное снижение СКФ и повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет неблагоприятных последствий для пациентов с исходно нормальной функцией почек, однако может усугублять уже имевшееся до начала лечения нарушение функции почек.

Спортсмены

Спортсменам следует обратить внимание на то, что лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительный результат при проведении допинг-теста.

Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой транзиторной миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах с острым началом, и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. В первую очередь терапия заключается в максимально быстрой отмене препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамид и пенициллин в анамнезе.

Периндоприл

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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

Применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.5.).

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

Не рекомендуется совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5.).

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и без сопутствующих факторов риска нейтропения возникает редко. С крайней осторожностью следует применять периндоприл на фоне системных заболеваний соединительной ткани, а также на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при сочетании этих факторов, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) (см. разделы 4.5 и 4.8).

Анемия может развиваться у пациентов после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

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

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне применения ингибитора АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска (см. раздел 4.3.). Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ может оказывать положительное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно.

В случае, если пациентам с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии назначается терапия препаратом Ко-Перинева, ее следует начинать с низких доз в условиях стационара под контролем функции почек и содержания калия в плазме крови, поскольку у некоторых пациентов развивалась функциональная почечная недостаточность, которая регрессировала после отмены препарата.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8.). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием периндоприла должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то он обычно проходит самостоятельно, при этом в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно начать проводить соответствующую терапию, например, ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3–0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

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

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

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

Совместное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3. и 4.5.). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.).

Совместное применение ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением дыхания или без него) (см. раздел 4.5.). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у склонных к аллергическим реакциям пациентов, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать

применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, у пациентов, которым необходимо как применение ингибиторов АПФ, так и проведение процедуры десенсибилизации, анафилактикоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее, чем за 24 часа до начала процедуры.

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Поэтому применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может отмечаться сухой упорный кашель, который исчезает после отмены препарата. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, возможно продолжение приема препарата.

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

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

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления

чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. В редких случаях эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется применять препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

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

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз препарата.

Сердечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны применяться вместе с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

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

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

Этнические особенности

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

Хирургическое вмешательство/анестезия

Применение ингибиторов АПФ может привести к артериальной гипотензии, особенно при совместном применении средств для анестезии, обладающих антигипертензивным действием.

Поэтому рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, таких как периндоприл, за сутки до хирургического вмешательства.

Стеноз аортального или митрального клапанов/ГОКМП

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно развитие фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или при значительном повышении активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует прекратить прием ингибитора АПФ и находиться под соответствующим ситуации наблюдением врача (см. раздел 4.8.).

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек этот эффект обычно незначителен. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, совместное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарины, ко-тримоксазол, также известный как комбинация сульфаметоксазол + триметоприм, другие ингибиторы АПФ, АРА II, ацетилсалициловая кислота (3 г в сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус), и особенно антагонистов альдостерона или АРА II.

Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может

привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при этом следует контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек.

Если необходимо совместное применение указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Дети

Эффективность и безопасность применения периндоприла у детей и подростков до 18 лет в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами не установлены.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

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

Натрий

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общее для индапамида и периндоприла

Совместное применение не рекомендуется

Препараты лития

При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ сообщалось об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и связанных с этим токсических эффектах. Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует регулярно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Совместное применение требует особой осторожности

Баклофен

Усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и, при необходимости, корректировать дозы гипотензивных средств.

НПВП (включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ≥ 3 г в сутки)

При совместном применении ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные

НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие ОПН, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек.

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

Совместное применение требует внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики)

Препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Индапамид

Совместное применение требует особой осторожности

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

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

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат);
- некоторые нейролептики: фенотиазины (например, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (например, амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (например, пимозид);
- другие вещества (например, бепридил, цизаприд, пентамидин, дифеманил, винкамин при в/в введении, метадон, эритромицин при в/в введении, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, астемизол, терфенадин).

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

Лекарственные препараты, способные вызывать гипокалиемию

Амфотерицин В при в/в введении, глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику

кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и/или гипомagneмия предрасполагают к развитию токсического действия сердечных гликозидов (препаратов наперстянки). Рекомендуется контролировать содержание калия и магния в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Аллопуринол

При совместном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

Совместное применение требует внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Такое сочетание обосновано у некоторых пациентов. При этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (в частности, у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо совместное применение индапамида и указанных выше калийсберегающих диуретиков, следует проводить контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена.

Метформин

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

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития ОПН, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Кальций (соли)

При совместном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (при системном применении)

Уменьшение антигипертензивного эффекта (задержка соли и воды на фоне применения кортикостероидов).

Периндоприл

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

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3. и 4.4.). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Ко-Перинева, может возникнуть гиперкалиемия.

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует подобно калийсберегающему диуретику, как амилорид. Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Таким образом, совместное применение препарата Ко-Перинева с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если показано совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем содержания калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими алискирен противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3.).

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

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и АРА II

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Экстракорпоральная терапия

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых) или аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3.). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Совместное применение не рекомендуется

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4.).

Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II

По имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая ОПН), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например,

в случае одновременного применения ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4.).

Эстрамустин

Совместное применение может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид) и калий (соли)

Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (аддитивные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Если, тем не менее, совместное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона при ХСН описаны далее по тексту (см. подраздел «Совместное применение требует особой осторожности»).

Совместное применение требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты)

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

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

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

При применении диуретиков в случае застойной сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы применяемого одновременно калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрации креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

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 терапии ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению этой комбинации препаратов.

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

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

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Совместное применение требует внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры

Совместное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При совместном назначении с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, системные кортикостероиды и прокаинамид

Совместное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении (см. раздел 4.4.).

Средства для анестезии

Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект ряда средств для общей анестезии (см. раздел 4.4.).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Индапамид

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

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

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

Периндоприл

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

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

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

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

Лактация

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

Индапамид

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

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

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

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

Индапамид не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Периндоприл

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

Фертильность

Общее для индапамида и периндоприла

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность у крыс обоего пола. Предположительное влияние на фертильность у человека отсутствует.

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

Оба действующих вещества, как по отдельности, так и в комбинации индапамид + периндоприл, не оказывают влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. У некоторых пациентов особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением АД. Вследствие этого способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть нарушена.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись:

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, наблюдавшихся во время клинических исследований и/или при постмаркетинговом наблюдении, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

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

	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (реакции, в основном кожные, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	Часто	-
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4. и 4.5.)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4.)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4.)	Нечасто	Нечасто*
	Гипохлоремия	Редко	-
	Гипомагниемия	Редко	-
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Гипокалиемия (см. раздел 4.4.)	Часто	-
Психические нарушения	Лабильность настроения	-	Нечасто
	Депрессия	-	Нечасто*
	Нарушение сна	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто
	Парестезия	Редко	Часто

	Дисгевзия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3. и 4.4.)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Частота неизвестна	Часто
	Миопия (см. раздел 4.4.)	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	Частота неизвестна	-
	Острая закрытоугольная глаукома	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Редко	Часто
	Звон в ушах	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко

	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом) (см. разделы 4.4. и 4.5.)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия и связанные с этим симптомы (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Часто
	Васкулит	-	Нечасто*
	Приливы	-	Редко*
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4.)	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	-	Часто
	Запор	Редко	Часто
	Диарея	-	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Тошнота	Редко	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4.)	Частота неизвестна	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	-	Часто
	Кожная сыпь	-	Часто
	Макулопапулезная сыпь	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	Редко*
	Многоформная эритема	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Частота неизвестна	Часто
	Возможное ухудшение уже имеющейся СКВ	Частота неизвестна	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	Частота неизвестна	Нечасто*
	Мышечная слабость	Частота неизвестна	-
	Рабдомиолиз	Частота неизвестна	-
	Почечная недостаточность	Очень редко	Нечасто

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	ОПН	-	Редко
	Анурия/олигурия	-	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	-	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Редко	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто*
	Гипербилирубинемия	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Повышение концентрации глюкозы в крови	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	Частота неизвестна	-
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4. и 4.5.)	Частота неизвестна	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*

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

Описание отдельных нежелательных реакций

В ходе исследований II и III фаз, сравнивающих индапамид в дозах 1,5 мг и 2,5 мг по концентрации калия в плазме крови, был установлен дозозависимый эффект индапамида:

- индапамид, 1,5 мг: концентрация калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов и $< 3,2$ ммоль/л у 4 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л;
- индапамид, 2,5 мг: концентрация калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л наблюдалась у 25 % пациентов и $< 3,2$ ммоль/л у 10 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составило 0,41 ммоль/л.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

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

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятным симптомом передозировки является артериальная гипотензия, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение

Первые меры, которые необходимо предпринять, состоят в быстром выведении принятого препарата: промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях специализированного центра.

В случае выраженного снижения АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами.

При необходимости может быть выполнено восполнение объема жидкости путем внутривенной инфузии изотонического солевого раствора (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида) или любым другим способом восполнения объема жидкости. Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел 5.2.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09BA04

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Ко-Перинева

Комбинация индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Индапамид

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

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;

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

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с ХСН было выявлено:

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

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивное действие

Ко-Перинева

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

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

Доказано влияние применения комбинации индапамида и периндоприла на ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию индапамидом 0,625 мг + периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) или эналаприлом в дозе 10 мг один раз в сутки, и при увеличении дозы индапамида до 2,5 мг и периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина), или эналаприла до 40 мг один раз в сутки, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе индапамид + периндоприл по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении индапамида 2,5 мг + периндоприла эрбумина 8 мг.

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

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

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

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

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

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %.

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

Индапамид

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

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

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

Периндоприл

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

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Двойная блокада РААС

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

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

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, ОПН и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

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

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

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

Дети

Отсутствуют данные о применении комбинации индапамид + периндоприл у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Совместное применение индапамида и периндоприла не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с их отдельным применением.

Индапамид

Абсорбция

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час после приема препарата внутрь.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 79 %.

Биотрансформация и элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Повторное применение препарата не приводит к его кумуляции в организме.

Выводится в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %) в виде неактивных метаболитов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика не изменяется.

Периндоприл

Абсорбция и биодоступность

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается. $T_{1/2}$ периндоприла равен 1 часу.

Биодоступность составляет 65–70 %.

Прием пищи уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Распределение

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, зависит от концентрации периндоприла и составляет около 20 %.

Биотрансформация

Периндоприл представляет собой пролекарство. 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3–4 часов.

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками, и конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 часов, в результате чего равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Линейность (нелинейность)

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста, пациенты с сердечной недостаточностью

Выведение периндоприлата снижается у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек желательно корректировать дозу в зависимости от степени нарушения (КК).

Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз печени

Фармакокинетика периндоприла у пациентов с циррозом печени носит измененный характер: печеночный клиренс исходной молекулы снижен в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция хлорида гексагидрат

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия гидрокарбонат

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

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

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002054)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 марта 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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