

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Парнавел, 0,625 мг + 2 мг, таблетки.

Ко-Парнавел, 1,25 мг + 4 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид + периндоприл.

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

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Ко-Парнавел, 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1,25 мг индапамида и 4 мг периндоприла эрбумина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской.

Линия разлома (риска) не предназначена для деления таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ко-Парнавел показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

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

Начальная доза – по 1 таблетке препарата Ко-Парнавел (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-Парнавел (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-Парнавел – 2 таблетки (1,25 мг + 4 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-Парнавел – 1 таблетка (1,25 мг + 4 мг) 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Начальная доза – 1 таблетка по 0,625 мг + 2 мг препарата Ко-Парнавел 1 раз в сутки.

Начинать терапию препаратом следует под контролем функции почек и АД.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

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

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

При печеночной недостаточности средней степени тяжести коррекции доз не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ко-Парнавел у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно в утренние часы до завтрака. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

Индапамид

- гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонамидам;
- тяжелое нарушение функции почек (КК ниже 30 мл/мин);
- печеночная энцефалопатия;
- тяжелое нарушение функции печени;
- гипокалиемия;
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Периндоприл

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

Ко-Парнавел

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка (СКВ), склеродермия и др.); сопутствующее применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов, или прокаинамида (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), сопутствующая терапия препаратами лития, препаратами алискирена у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, АРА II у пациентов без диабетической нефропатии, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, 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 (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II–IV функциональный класс по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек, гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД; применение у пациентов пожилого возраста; проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеидов 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

Совместное применение комбинации индапамида и периндоприла с препаратами лития обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Нарушение функции почек

Терапия комбинацией индапамид + периндоприл противопоказана пациентам с тяжелым нарушением функции почек (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 препаратов, либо применять только один из препаратов.

Таким пациентам необходим регулярный контроль концентрации калия и 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.

Комбинация индапамид + периндоприл не рекомендована 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 плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение изотонического солевого раствора. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления объема циркулирующей крови и АД можно возобновить терапию, применяя низкие дозы, либо применять только один из компонентов препарата.

Содержание калия

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 концентрации калия в плазме крови.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений 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

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

Водно-электролитный баланс

Концентрация ионов натрия в плазме крови

Концентрацию ионов натрия в плазме крови необходимо определять до начала лечения, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата. Снижение концентрации ионов натрия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам с циррозом печени и пациентам пожилого возраста (см. разделы 4.8 и 4.9). Лечение любыми диуретиками может вызвать 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.

Концентрация ионов калия в плазме крови

Снижение концентрации 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 концентрации ионов калия (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов как получающих, так и не получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск возникновения нарушений

ритма.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с удлинённым интервалом 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 выше случаях необходим более частый контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

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.

Концентрация ионов кальция в плазме крови

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

Уровень магния в плазме крови

На фоне применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, включая индапамид, отмечалось повышение выделения магния с мочой, что может стать причиной развития гипомagneмии (см. разделы 4.5 и 4.8).

Концентрация глюкозы в крови

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно когда концентрация ионов калия низкая.

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 пожилых пациентов уровень креатинина в плазме крови должен оцениваться с учетом возраста, веса и пола, в соответствии с формулой Кокрофта:

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

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

Формула подходит для мужчин; для женщин 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 скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина 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

Сульфонамид и его производные могут вызывать развитие идиосинкразической реакции, приводящей к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, переходящей миопии и острой вторичной закрытоугольной глаукоме. 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 или 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) 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 абсолютно 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 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 комбинацией индапамид + периндоприл, ее следует начинать с низких доз в условиях стационара под контролем функции почек и концентрации калия, поскольку у некоторых пациентов развивалась функциональная почечная недостаточность, которая регрессировала после отмены терапии.

Повышенная чувствительность, 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 средства.

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 отмечалась 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, рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) 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, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у 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 липопротеинов низкой плотности (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 т.д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация системы «ренин-ангиотензин-альдостерон», 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.

Пожилый возраст

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 ишемической болезнью сердца 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 функционального класса по классификации NYHA) лечение должно начинаться с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией с ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибиторы АПФ должны применяться вместе с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения содержания калия) лечение должно начинаться с минимальных доз и проходить под постоянным врачебным контролем.

Необходимо тщательно контролировать уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших пероральные сахароснижающие препараты или инсулин, а именно в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ (см. раздел 4.5).

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает явно 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, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

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, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки и более), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус и особенно антагонисты 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, принимающих ингибиторы АПФ, при этом следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек. Если необходимо совместное применение указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания концентрации ионов калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Ко-Парнавел содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индапамид + периндоприл

Комбинации, не рекомендованные к применению

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

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

Лекарственные препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

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

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

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

Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики):

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

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

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

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедаарон);
- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при в/в введении,

азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин); ко-тримоксазол;

- противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомаларийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагрелид);
- противорвотные средства (ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (цизаприд, домперидон);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие: пентамидин, дифеманил, винкамин при в/в введении, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

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

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

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

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

Сочетание препаратов, требующее внимания

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

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

Йодсодержащие контрастные вещества: у пациентов с гиповолемией на фоне терапии диуретическими средствами существует повышенный риск развития ОПН, особенно при применении контрастных веществ, содержащих высокие дозы йода. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам следует восполнить ОЦК.

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

Циклоспорин, такролимус: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови

без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови даже при отсутствии выраженной потери ионов натрия и дегидратации.

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

Периндоприл

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

Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

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

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

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что уровень калия в крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих препарат Ко-Парнавел, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма, поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик (такой как амилорид).

Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии.

Таким образом, комбинация препарата Ко-Парнавел с упомянутыми выше препаратами не рекомендуется. Если их совместное применение показано, то их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано

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

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

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

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

Комбинации, не рекомендованные к применению

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен: у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности тела), возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4).

Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II: по имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая ОПН), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4).

Эстрамустин: совместное применение может привести к повышению риска нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли: обычно содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, но у некоторых пациентов, принимающих периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли могут приводить к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Поэтому совместное применение периндоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. При необходимости совместного применения по причине гипокалиемии следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ. Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны далее по тексту (см. подраздел «Сочетание препаратов, требующее особого внимания»).

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

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие препараты):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сочетание препаратов, требующее внимания

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

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

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

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

Симпатомиметики: могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лекарственный препарат Ко-Парнавел противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Индапамид

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

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

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

Периндоприл

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

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

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

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

Лактация

Лекарственный препарат Ко-Парнавел 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 сульфонида и гипокалиемия.

Риск для новорожденных/младенцев нельзя исключать.

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

Индапамид не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Периндоприл

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

Фертильность

Индапамид + периндоприл

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

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

Оба действующих вещества, как по отдельности, так и в комбинации индапамид + периндоприл, не оказывают влияния на способность управлять автомобилем или другими 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 4 % пациентов на фоне применения комбинации индапамид + периндоприл было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л).

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются:

- для индапамида: гипокалиемия, реакции гиперчувствительности (в основном кожные) у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям, и макулопапулезной сыпи;
- 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 приведена в виде следующей градации:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

MedDRA Классы и системы	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
Инфекции и инвазии	ринит	-	очень редко

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	эозинофилия	-	нечасто*
	агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	очень редко	очень редко
	апластическая анемия	очень редко	-
	панцитопения	-	очень редко
	лейкопения	очень редко	очень редко
	нейтропения (см. раздел 4.4)	-	очень редко
	гемолитическая анемия	очень редко	очень редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	очень редко	очень редко
	Гиперчувствительность (реакции, в основном кожные, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	часто	-
<i>Эндокринные нарушения</i>	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	гипогликемия (см. разделы 4.4, 4.5)	-	нечасто*
	гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)	-	нечасто*
	гипонатриемия (см. раздел 4.4)	нечасто	нечасто*
	гиперкальциемия	очень редко	-
	гипокалиемия	часто	-
	гипохлоремия	редко	-
	гипомагниемия	редко	-
<i>Психические нарушения</i>	лабильность настроения	-	нечасто
	нарушение сна	-	нечасто
	депрессия	-	нечасто*
	спутанность сознания	-	очень редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головокружение	-	часто
	головная боль	редко	часто
	парестезия	редко	часто
	дисгевзия	-	часто
	сонливость	-	нечасто*
	обморок	частота неизвестна	нечасто*
	инсульт, возможно, вследствие 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, 4.4)	частота неизвестна	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	нарушение зрения	частота неизвестна	часто
	миопия (см. раздел 4.4)	частота неизвестна	-
	нечеткость зрения	частота неизвестна	-
	хориоидальный выпот	частота неизвестна	-
	острая закрытоугольная глаукома	частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	вертиго	редко	часто
	звон в ушах	-	часто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	ощущение сердцебиения	-	нечасто*
	тахикардия	-	нечасто*
	стенокардия (см. раздел 4.4)	-	очень редко
	нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	очень редко	очень редко
	инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4)	-	очень редко
	полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом) (см. разделы 4.4, 4.5)	частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим (см. раздел 4.4)	очень редко	часто
	васкулит	-	нечасто*
	приливы	-	редко*
	синдром Рейно	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	кашель (см. раздел 4.4)	-	часто
	одышка	-	часто
	бронхоспазм	-	нечасто
	эозинофильная пневмония	-	очень редко
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	боль в животе	-	часто
	запор	редко	часто
	диарея	-	часто
	диспепсия	-	часто
	тошнота	редко	часто

	рвота	нечасто	часто
	сухость слизистой оболочки полости рта	редко	нечасто
	панкреатит	очень редко	очень редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	гепатит (см. раздел 4.4)	частота неизвестна	очень редко
	нарушение функции печени	очень редко	-
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	кожный зуд	-	часто
	кожная сыпь	-	часто
	макулопапулезная сыпь	часто	-
	крапивница (см. раздел 4.4)	очень редко	нечасто
	ангионевротический отек (см. раздел 4.4)	очень редко	нечасто
	пурпура	нечасто	-
	повышенное потоотделение	-	нечасто
	реакция фоточувствительности	частота неизвестна	нечасто*
	пемфигиод	-	нечасто*
	обострение псориаза	-	редко*
	мультиформная эритема	-	очень редко
	токсический эпидермальный некролиз	очень редко	-
	синдром Стивенса-Джонсона	очень редко	-
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	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	-
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	почечная недостаточность	очень редко	нечасто
	ОПН	-	редко
	анурия/олигурия	-	редко*
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	эректильная дисфункция	нечасто	нечасто
<i>Общие нарушения и реакции с места введения</i>	астения	-	часто
	боль в грудной клетке	-	нечасто*
	недомогание	-	нечасто*
	периферические отеки	-	нечасто*
	лихорадка	-	нечасто*
	повышенная утомляемость	редко	-
<i>Лабораторные и инструментальные</i>	повышение концентрации мочевины в плазме крови	-	нечасто*

данные	повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	нечасто*
	гипербилирубинемия	-	редко
	повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	частота неизвестна	редко
	снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	-	очень редко
	повышение концентрации глюкозы в крови	частота неизвестна	-
	повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	частота неизвестна	-
	удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4, 4.5)	частота неизвестна	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	падения	-	нечасто*

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

Описание отдельных нежелательных реакция

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

- индапамид в дозе 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 в дозе 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. Спустя 12 недель лечения средняя степень снижения концентрации калия в плазме крови составила 0,41 ммоль/л.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, тошнота, рвота, мышечные судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия вплоть до анурии (вследствие снижения ОЦК),

возможны нарушения водно-электролитного баланса (низкое содержание натрия и калия в плазме крови).

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ и диуретики.

Код АТХ: C09BA04

Комбинированный препарат, содержащий индапамид и периндоприл. Фармакологические свойства лекарственного препарата сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

Механизм действия

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Индапамид

Абсорбция

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. 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 14–24 часов (в среднем 18 часов). Повторное применение препарата не приводит к его кумуляции в организме. Выводится в основном с мочой (70 % от введенной дозы) и калом (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика не изменяется.

Периндоприл

Абсорбция и биодоступность

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, и пиковая концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла равен 1 часу. Биодоступность составляет 65–70 %.

Прием пищи замедляет 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 с мочой, и конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) 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

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

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

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 два 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

Лактозы моногидрат (сахар молочный)
Целлюлоза микрокристаллическая
Крахмал кукурузный
Повидон-K25
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена, или в банки полимерные из полипропилена для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку на основе самоклеящейся пленки или этикетку из бумаги этикеточной.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку) из картона для потребительской тары.

Комплект (по 1 контурной ячейковой упаковке по 30 таблеток в пачке из картона и по 1 контурной ячейковой упаковке по 30 таблеток в пачке из картона) в пачку из картона для потребительской тары.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ко-Парнавел доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).