

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Ко-Перинева<sup>®</sup>**

**Co-Perineva<sup>®</sup>**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Ко-Перинева<sup>®</sup>

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
индапамид + периндоприл

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

**на 1 таблетку 0,625 мг + 2 мг/1,25 мг + 4 мг/2,5 мг + 8 мг**

**Действующие вещества:** индапамид 0,625 мг/1,250 мг/2,500 мг, периндоприла эрбумин К, полуфабрикат-гранулы 37,515 мг/75,030 мг/150,060 мг

**[Действующее вещество полуфабриката-гранул:** периндоприла эрбумин 2,000 мг/4,000 мг/8,000 мг

**Вспомогательные вещества полуфабриката-гранул:** кальция хлорида гексагидрат, лактозы моногидрат, кросповидон]

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

**Или**

**на 1 таблетку 0,625 мг + 2 мг/1,25 мг + 4 мг/2,5 мг + 8 мг**

**Действующие вещества:** индапамид 0,625 мг/1,250 мг/2,500 мг, периндоприла эрбумин 2,000 мг/4,000 мг/8,000 мг

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

**Описание**

Таблетки 0,625 мг + 2 мг:

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

*Таблетки 1,25 мг + 4 мг:*

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

*Таблетки 2,5 мг + 8 мг:*

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

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (диуретик + ангиотензинпревращающего фермента ингибитор)

**Код АТХ:** С09ВА04

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

Ко-Перинева<sup>®</sup> – комбинированный препарат, содержащий ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – периндоприл и тиазидоподобный диуретик – индапамид. Препарат оказывает антигипертензивное, диуретическое и вазодилатирующее действие.

Препарат Ко-Перинева<sup>®</sup> оказывает выраженное дозозависимое антигипертензивное действие, не зависящее от возраста и положения тела пациента и не сопровождающееся рефлекторной тахикардией. Не влияет на метаболизм липидов (общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)) и углеводов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом (СД). Уменьшает риск развития гипокалиемии, обусловленной монотерапией диуретиком.

Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов.

Стабильное снижение артериального давления (АД) достигается в течение 1 месяца на фоне применения препарата Ко-Перинева<sup>®</sup> и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не приводит к развитию синдрома «отмены».

#### ***Индапамид***

Индапамид относится к производным сульфонида, является диуретиком. Ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, повышая выделение почками ионов натрия и хлора, приводя, таким образом, к усилению диуреза. В меньшей степени повышает экскрецию ионов калия и магния. Обладая способностью селективно

блокировать «медленные» кальциевые каналы, индапамид повышает эластичность стенок артерий и снижает общее периферическое сопротивление (ОПСС). Оказывает антигипертензивное действие в дозах, не обладающих выраженным диуретическим эффектом. Повышение дозы индапамида не влечет за собой усиление антигипертензивного эффекта, но увеличивает риск развития нежелательных явлений.

Индапамид у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния на:

- метаболизм липидов: ТГ, ЛПНП и ЛПВП;
- метаболизм углеводов, в том числе у пациентов с СД и артериальной гипертензией.

### ***Периндоприл***

Периндоприл – ингибитор АПФ, механизм действия которого связан с угнетением активности АПФ, приводящего к уменьшению образования ангиотензина II; устраняет вазоконстрикторное действие ангиотензина II, снижает секрецию альдостерона. Применение периндоприла не приводит к задержке натрия и жидкости, не вызывает рефлекторной тахикардии при длительном лечении. Антигипертензивный эффект периндоприла развивается у пациентов с низкой или нормальной активностью ренина плазмы крови.

Периндоприл действует посредством своего основного активного метаболита – периндоприлата. Другие его метаболиты неактивны.

Действие периндоприла приводит к:

- расширению вен (снижение преднагрузки на сердце), обусловленному изменением метаболизма простагландинов;
- уменьшению ОПСС (снижение постнагрузки на сердце).

У пациентов с сердечной недостаточностью периндоприл способствует:

- снижению давления наполнения левого и правого желудочков;
- увеличению сердечного выброса и сердечного индекса;
- повышению регионарного кровотока в мышцах.

Периндоприл эффективен при терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов.

Прекращение терапии не приводит к развитию синдрома «отмены».

Обладает сосудорасширяющими свойствами и восстанавливает эластичность крупных артерий.

Добавление тиазидоподобного диуретика усиливает антигипертензивный (аддитивный) эффект периндоприла.

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

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо СД 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с СД 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, острой почечной недостаточности (ОПН) и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

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

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно 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 СД 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.

### **Фармакокинетика**

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

### ***Индапамид***

Быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Прием пищи несколько замедляет всасывание, но существенно не влияет на количество абсорбированного индапамида. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь однократной дозы. Связывается с белками плазмы крови на 79 %. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Не кумулирует.

Метаболизируется в печени. Выводится почками (70 %) преимущественно в виде метаболитов (фракция неизмененного препарата составляет около 5 %) и через кишечник с желчью в виде неактивных метаболитов (22 %). У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры индапамида существенно не изменяются.

### ***Периндоприл***

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

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

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

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

В печени подвергается метаболизму с образованием активного метаболита периндоприлата. Помимо активного метаболита периндоприлата периндоприл образует еще 5 неактивных метаболитов. Связь периндоприлата с белками плазмы крови дозозависима и составляет 20 %. Периндоприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая гематоэнцефалический барьер, незначительное количество проникает через плаценту и в грудное молоко. Выводится почками,  $T_{1/2}$  периндоприлата составляет около 17 часов. Не кумулирует.

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

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

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

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

### **Показания к применению**

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.

## **Противопоказания**

### ***Индапамид***

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым другим сульфонидами.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) ниже 30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемиа.
- Совместное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» нецелесообразно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### ***Периндоприл***

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе на фоне приема ингибиторов АПФ (см. раздел «Особые указания»).
- Наследственный / идиопатический ангионевротический отек.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- 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 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»).

- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### **Ко-Перинева®**

- Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).
- Из-за отсутствия достаточного клинического опыта лекарственный препарат Ко-Перинева® не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

### **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, антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов без диабетической нефропатии, препаратами золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, сердечными гликозидами, лекарственными препаратами, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», кроме неантиаритмических лекарственных средств (см. раздел «Противопоказания»), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), нарушения функции печени и почек,

гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, применение у пациентов пожилого возраста, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), перед процедурой афереза ЛПНП, состояние после трансплантации почки, анестезия, стеноз аортального клапана/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), атеросклероз, двусторонний стеноз почечных артерий, наличие только одной функционирующей почки, представители негроидной расы (менее выраженный эффект от применения), спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле), сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме, гиперкалиемия, гипонатриемия, отягощенный аллергологический анамнез.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Лекарственный препарат Ко-Перинева® противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»).

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

### **Беременность**

#### ***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 «Противопоказания» и «Особые указания»).

### **Период грудного вскармливания**

Лекарственный препарат Ко-Перинева® противопоказан в период грудного вскармливания.

#### ***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 противопоказан 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**

#### ***Общее для периндоприла и индапамида***

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

## **Способ применения и дозы**

Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно в утренние часы до завтрака, запивая достаточным количеством жидкости.

### *Эссенциальная гипертензия*

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

Начальная доза – по 1 таблетке препарата Ко-Перинева® (0,625 мг + 2 мг) 1 раз в сутки. Если через 1 месяц приема препарата не удастся добиться адекватного контроля 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.

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

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

### **Особые группы пациентов**

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат Ко-Перинева® пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

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

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

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

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»).

При печеночной недостаточности средней степени тяжести коррекции доз не требуется.

#### *Дети и подростки*

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

### **Побочное действие**

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 побочными эффектами являются:

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

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

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	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные эффекты	Частота	
		Индапамид	Периндоприл
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Ринит	-	Очень редко
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	Очень редко	-
	Панцитопения	-	Очень редко
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям	Часто	-
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	-	Нечасто*

	Гиперкалиемиия, чаще преходящая (см. раздел «Особые указания»)	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна	Нечасто*
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна	-
<b>Нарушения психики</b>	Лабильность настроения	-	Нечасто
	Нарушение сна	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Очень редко
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто
	Парестезия	Редко	Часто
	Дисгевзия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*
	Инсульт, возможно, вследствие выраженного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко
	Возможное развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)	Частота неизвестна	-

<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нарушение зрения	Частота неизвестна	Часто
	Миопия (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	Вертиго	Редко	Часто
	Звон в ушах	-	Часто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел «Особые указания»)	-	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 «Особые указания»)	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Частота неизвестна	-

<b><i>Нарушения со стороны сосудов</i></b>	Артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Часто
	Васкулит	-	Нечасто*
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i></b>	Кашель (см. раздел «Особые указания»)	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
<b><i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i></b>	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
<b><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></b>	Гепатит (см. раздел «Особые указания»)	Частота неизвестна	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
<b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i></b>	Кожный зуд	-	Часто
	Кожная сыпь	-	Часто
	Макулопапулезная сыпь	Часто	-
	Крапивница (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Нечасто

	Ангионевротический отек (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	Редко*
	Мультиформная эритема	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-
<b><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i></b>	Спазм мышц	-	Часто
	Возможное обострение уже имеющейся СКВ	Частота неизвестна	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	-	Нечасто*
<b><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>	Почечная недостаточность	-	Нечасто
	ОПН	Очень редко	Очень редко
<b><i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i></b>	Эректильная дисфункция	-	Нечасто
<b><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></b>	Астения	-	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Лихорадка	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Редко	-

<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	Частота неизвестна	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особые указания»)	-	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 «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	Частота неизвестна	-
<b>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</b>	Падения	-	Нечасто*

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

При применении ингибиторов АПФ отмечались случаи синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). СНС АДГ можно рассматривать как очень редкое, но возможное осложнение, связанное с терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

## **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 внутривенно (в/в)). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть выведен из организма с помощью диализа.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### ***Общие лекарственные взаимодействия для периндоприла и индапамида***

#### **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 «Особые указания»).

#### **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 ( $\geq 3$  г в сутки):* одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (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).

#### **Лекарственные взаимодействия для индапамида**

##### Сочетание препаратов, требующее особого внимания

*Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»*

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

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедазон);
- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин), макролиды (эритромицин при в/в введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин); ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомаларийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагрелид);
- противорвотные средства (ондасетрон);
- средства, влияющие на моторику 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 усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При совместном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и при необходимости корректировать дозу сердечных гликозидов.

*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 СД). 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).

### ***Лекарственные взаимодействия для периндоприла***

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 «Фармакологические свойства. Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особые указания»).

### ***Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию***

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут увеличивать частоту развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты (такие как циклоспорин или такролимус), лекарственные препараты, содержащие триметоприм, в том числе фиксированную комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма.

Комбинация этих лекарственных препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии.

### ***Совместное применение противопоказано***

*Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен*: совместное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с СД и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

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 «Противопоказания»).

*Экстракорпоральная терапия*: методы экстракорпоральной терапии, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с использованием высокопроточных мембран (например,

полиакрилнитриловых мембран) и аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата противопоказаны вследствие повышенного риска развития анафилактикоидных реакций (см. раздел «Противопоказания»). При необходимости такого лечения следует применять мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

*Комбинированные лекарственные препараты, содержащие валсартан + сакубитрил:* 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 «Противопоказания» и «Особые указания»).

*Комбинации, не рекомендованные к применению*

*Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен:* у пациентов, не имеющих СД или нарушения функции почек ( $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел «Особые указания»).

*Сочетание терапии с ингибиторами АПФ и АРА II:* по имеющимся литературным данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или СД 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 «Особые указания»).

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

*Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли:* обычно содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, но у некоторых пациентов, принимающих периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли могут

приводить к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Поэтому совместное применение периндоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. При необходимости совместного применения по причине гипокалиемии следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ. Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны далее по тексту (см. подраздел «Сочетание препаратов, требующее особого внимания»).

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

#### Сочетание препаратов, требующее особого внимания

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

*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 ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно применения 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.

*Рацекадотрил*: сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при совместном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, лекарственный препарат, применяемый для лечения острой диареи).

*Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*: при совместном применении с ингибиторами mTOR терапия может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

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

#### Сочетание препаратов, требующее внимания

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

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

*Препараты для общей анестезии*: применение ингибиторов АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия ряда средств для общей анестезии (см. раздел «Особые указания»).

*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).

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)*: при совместном

применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) под действием глиптина.

*Симпатомиметики:* могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

## **Особые указания**

### ***Общее для периндоприла и индапамида***

#### *Препараты лития*

Не рекомендуется совместное применение комбинации индапамид + периндоприл с препаратами лития (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Нарушение функции почек*

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

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

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

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

#### *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса*

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

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

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию препаратом Ко-Перинева<sup>®</sup>, применяя низкие дозы препарата либо применяя периндоприл и индапамид в монотерапии.

#### *Содержание калия*

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

#### *Дети и подростки*

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

#### *Специальная информация о вспомогательных веществах*

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата Ко-Перинева<sup>®</sup> входит лактозы моногидрат, поэтому препарат противопоказан пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией (см. раздел «Противопоказания»).

#### ***Индапамид***

##### *Печеночная энцефалопатия*

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата Ко-Перинева<sup>®</sup>.

##### *Фоточувствительность*

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

##### *Водно-электролитный баланс*

##### *Содержание натрия в плазме крови*

До начала лечения препаратом Ко-Перинева<sup>®</sup> необходимо определить содержание натрия в плазме крови, а затем регулярно контролировать на фоне приема препарата.

Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания натрия в плазме крови показан пациентам пожилого возраста и пациентам с циррозом печени (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»). Лечение любыми диуретиками может вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к серьезным осложнениям. Гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, может приводить к развитию обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременное снижение содержания ионов хлора может привести к развитию вторичного компенсаторного метаболического алкалоза: частота его возникновения и степень выраженности незначительные.

#### *Содержание калия в плазме крови*

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемию (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени (с отеками и асцитом), ИБС, ХСН. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

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

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть летальной. Во всех описанных случаях необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови. Первое определение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала терапии препаратом Ко-Перинева®. При выявлении гипокалиемии должна проводиться соответствующая коррекция.

#### *Содержание кальция в плазме крови*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

#### *Концентрация глюкозы в крови*

Следует контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с СД, особенно при наличии гипокалиемии.

### *Мочевая кислота*

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

### *Диуретические средства и функция почек*

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

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

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

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

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение СКФ и повышение концентраций креатинина и мочевины в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с исходно нормальной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

### *Спортсмены*

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

### *Хориоидальный выпот/острая миопия/острая закрытоугольная глаукома*

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

### *Периндоприл*

#### *Двойная блокада РААС*

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая 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 «Фармакологические свойства. Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания калия в плазме крови и АД.

Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

*Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения*

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

*Анемия*

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

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

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

#### *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек*

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). Это может произойти в любой период терапии. При появлении этих симптомов прием препарата Ко-Перинева® должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, при этом в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и к летальному исходу. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 мл или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

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

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

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

#### *Ингибиторы mTOR*

У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например, сиролimus,

эверолимус, темсиролимус), терапия может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Комбинированный лекарственный препарат, содержащий валсартан + сакубитрил:* при совместном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем совместное применение указанных препаратов противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). 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 «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Анафилактические реакции при проведении процедур 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 пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развития анафилактических реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала проведения процедуры десенсибилизации.

#### *Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП*

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

#### *Гемодиализ*

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

#### *Первичный альдостеронизм*

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

#### *Кашель*

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

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

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

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

#### *Атеросклероз*

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

#### *Реноваскулярная гипертензия*

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

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

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

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

#### *ХСН*

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

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

#### *Сахарный диабет*

У пациентов с СД 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания калия в плазме крови) лечение следует начинать с низкой дозы препарата и под тщательным врачебным контролем.

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

#### *Этнические особенности*

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

#### *Хирургические вмешательства/Общая анестезия*

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

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

#### *Аортальный стеноз/митральный стеноз/ГОКМП*

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

#### *Печеночная недостаточность*

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

#### *Гиперкалиемия*

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

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

проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Дети и подростки*

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

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

#### **Форма выпуска**

Таблетки, 0,625 мг + 2 мг, 1,25 мг + 4 мг, 2,5 мг + 8 мг.

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

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

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес**

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

#### **Производитель**

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

Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей**

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Руководитель Отдела регистрации



Самкович Т. В.