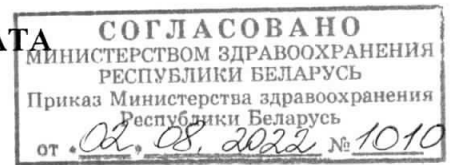


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Пренесса® таблетки 2 мг/0,625 мг и 4 мг/1,25 мг
Perindopril/indapamide



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Ко-Пренесса таблетки 2 мг/0,625 мг

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

Ко-Пренесса таблетки 4 мг/1,25 мг

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

Вспомогательные вещества с известным действием: лактоза.

1 таблетка 2 мг/0,625 мг содержит 29,650 мг лактозы.

1 таблетка 4 мг/1,25 мг содержит 59,301 мг лактозы.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки 2 мг/0,625 мг - круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями и выгравированной короткой линией на одной стороне.

Таблетки 4 мг/1,25 мг - круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями и насечкой на одной стороне. Насечка не предназначена для деления таблетки на равные части, при этом может использоваться для разламывания таблетки с целью облегчения ее проглатывания.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Для лечения первичной артериальной гипертензии.

Ко-Пренесса таблетки 4 мг/1,25 мг назначают пациентам, артериальное давление которых в достаточной степени не контролируется только периндоприлом.

4.2 Режим дозирования и способ применения

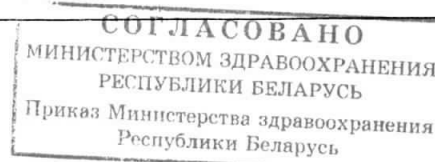
Режим дозирования

Ко-Пренесса таблетки 2 мг/0,625 мг

Обычная доза - 1 таблетка 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед едой. Если через месяц лечения не достигается контроль давления, доза может быть удвоена.

Ко-Пренесса таблетки 4 мг/1,25 мг

Обычная доза - 1 таблетка 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед едой. По возможности рекомендуется индивидуальное титрование дозы компонентами. Таблетки Ко-Пренесса таблетки 4 мг/1,25 мг следует использовать, если артериальное давление не контролируется должным образом с помощью дозировки 2 мг/0,625 мг (при наличии).



В случае, если это клинически целесообразно, можно рассмотреть возможность прямого перехода от монотерапии на таблетки Ко-Пренесса таблетки 4 мг/1,25 мг.

Пожилые пациенты (см. раздел 4.4)

Лечение следует начинать с обычной дозы – 1 таблетка Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг в день.

Препарат назначают в случае, если почечная функция находится в норме, и после оценки реакции со стороны артериального давления.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.4)

При тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) лечение противопоказано. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) максимальная доза - 1 таблетка Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг в день. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуется начинать лечение с адекватной дозы свободной комбинации.

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

Обычное медицинское наблюдение должно включать частый контроль креатинина и калия в сыворотке.

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2)

При тяжелом нарушении функции печени лечение противопоказано.

Пациентам с умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Педиатрическая популяция

Препарат не следует назначать детям и подросткам, так как эффективность и переносимость периндоприла при моно- или комбинированной терапии у этой категории пациентов не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3 Противопоказания

Связанные с периндоприлом

- Гиперчувствительность к периндоприлу или любым другим ингибиторам АПФ.
- Ангioneвротический отек (отек Квинке), связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ в анамнезе (см. раздел 4.4)
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Совместный прием Ко-Пренесса с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Совместный прием с препаратами сакубитрил/валсартан. Прием препарата Ко-Пренесса не должен начинаться ранее 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Двусторонний обширный стеноз почечной артерии или стеноз почечной артерии одной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

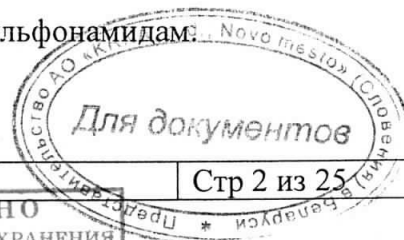
Связанные с индапамидом

- Гиперчувствительность к индапамиду или любым другим сульфонидами.
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.

27.05.2022

Стр 2 из 25

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



- Гипокалиемию.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).

Связанные с препаратом Ко-Пренесса

- Гиперчувствительность к любому из ингредиентов препарата, перечисленных в разделе 6.1.

В связи с недостаточным клиническим опытом таблетки Ко-Пренесса не должны применяться:

- у пациентов, находящихся на диализе;
- у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания при применении

Общие для периндоприла и индапамида

Только для таблеток Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг

Для комбинации низких доз Ко-Пренесса 2 мг/0,625 мг не было отмечено значительного снижения побочных реакций лекарственного средства по сравнению с самыми низкими утвержденными дозами отдельных монокомпонентов, за исключением гипокалиемии (см. раздел 4.8). Невозможно исключить увеличение частоты идиосинкразических реакций, если пациент одновременно подвергается воздействию двух новых для него гипотензивных средств. Чтобы минимизировать этот риск, необходимо тщательно мониторировать состояние пациента.

Литий

Обычно сочетание препаратов лития и комбинации периндоприла и индапамида не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Связанные с периндоприлом

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия с двойной блокадой считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только при тщательном наблюдении и при частом мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Нейтропения / агранулоцитоз

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

27.05.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 3 из 25

признаков инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка) необходимо немедленно обратиться к врачу (см. разделы 4.5 и 4.8).

Вазоренальная гипертензия

У пациентов с двусторонним обширным стенозом почечной артерии или стенозом почечной артерии одной функционирующей почки, принимающих ингибиторы АПФ, риск гипотонии и почечной недостаточности повышается (см. раздел 4.3). Лечение диуретиками может быть одним из способствующих факторов. Снижение функции почек может проявляться в виде незначительных изменений количества креатинина в сыворотке крови, в том числе и у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Известны случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8). Эти реакции могут наступить в любой момент терапии. В таких случаях следует немедленно прекратить прием препарата и установить соответствующий контроль состояния пациента до подтверждения полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек затрагивает только лицо и губы, его проявления обычно проходят без специального лечения, однако для облегчения симптомов можно применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. В таком случае должна быть незамедлительно назначена соответствующая терапия, которая может включать подкожное введение раствора эпинефрина 1:1000 (0,3 мл - 0,5 мл) и/или меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

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

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не связан с терапией ингибиторами АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека во время приема препаратов этой группы (см. раздел 4.3).

Редко сообщалось о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У этих пациентов наблюдалась боль в животе (как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой); в некоторых случаях не было предшествующего отека лица, и уровень С1-эстеразы был в норме. Данный ангионевротический отек был диагностирован с помощью КТ брюшной полости, ультразвукового исследования или хирургической операции, при этом симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Ангионевротический отек кишечника должен быть включен в дифференциальную диагностику у пациентов с болью в животе, принимающих ингибиторы АПФ.

Одновременное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано из-за повышенного риска ангионевротического отека. Прием комбинации сакубитрил/валсартан следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией сакубитрил/валсартан закончена, то прием периндоприла следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (например, рацекадотрил), ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может приводить к увеличению риска возникновения ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхательной функции) (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус,

темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

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

Анафилактоидные реакции во время ЛПНП-афереза

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

Гемодиализ

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

Первичный альдостеронизм

Антигипертензивная терапия путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы обычно оказывается неэффективной для пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поэтому её использование не рекомендуется для этих пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли

Совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Беременность и лактация

Терапию ингибиторами АПФ не следует инициировать во время беременности. Если продолжение терапии ингибитором АПФ не считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Когда диагностируется беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить, и, при необходимости, следует начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Использование периндоприла не рекомендуется во время кормления грудью (см. раздел 4.6).

Связанные с индапамидом

Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызывать, особенно в случае дисбаланса электролитов, печеночную энцефалопатию, которая может, прогрессируя, привести к печеночной коме. В указанном случае прием лекарственного средства следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность

27.05.2022

Стр 5 из 25



Известны случаи проявления реакций фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (см. раздел 4.8). При развитии таких реакций прием препарата рекомендуется прекратить. При необходимости повторного назначения диуретиков следует защищать открытые участки кожи от прямого воздействия солнечных лучей или искусственного УФ излучения.

Меры предосторожности при применении

Общие для периндоприла и индапамида

Нарушение функции почек

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

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

Прием данного препарата обычно не рекомендуется пациентам с билатеральным стенозом почечной артерии или пациентам со стенозом артерии единственной почки.

Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

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

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

Содержание калия

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

Ко-Пренесса содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать это лекарственное средство.

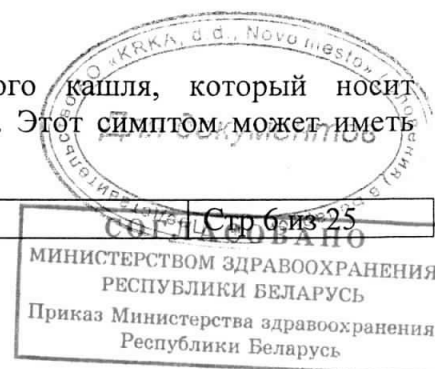
Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, что означает по сути не содержит натрия.

Связанные с периндоприлом

Кашель

Прием ингибиторов АПФ может вызвать появление сухого кашля, который носит персистирующий характер и исчезает после отмены препарата. Этот симптом может иметь

27.05.2022



ятрогенную этиологию. Если назначение ингибитора АПФ является предпочтительным, то следует рассмотреть возможность продолжения лечения.

Педиатрическая популяция

Эффективность и переносимость периндоприла и его комбинаций детьми и подростками не установлена.

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

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

Пожилые пациенты

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

Пациенты с установленным атеросклерозом

Риск гипотензии существует у всех пациентов, но особую осторожность необходимо соблюдать у пациентов с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения. Лечение следует начинать с низких доз.

Реноваскулярная гипертензия

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

Если препарат Ко-Пренесса таблетки 2 мг/0,625 мг и 4 мг/1,25 мг назначают пациентам с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии, лечение следует начинать в условиях стационара с более низких доз под контролем функции почек и уровня калия, поскольку у некоторых пациентов развивалась функциональная почечная недостаточность, которая была обратимой после прекращения лечения.

Сердечная недостаточность/острая сердечная недостаточность

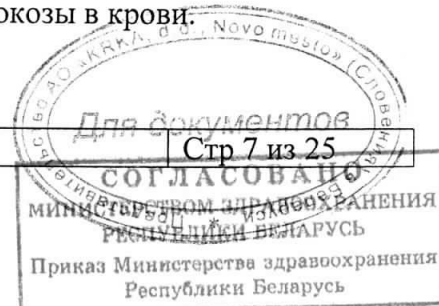
У пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (степень IV) лечение следует начинать с низких доз и под контролем врача. Пациенты с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью не должны прекращать лечение бета-блокаторами: ингибитор АПФ следует принимать совместно с бета-блокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

При инсулинзависимом сахарном диабете (тенденция к спонтанному повышению содержания калия) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы. При назначении ингибиторов АПФ пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Этнические особенности

27.05.2022



Периндоприл (как и другие ингибиторы АПФ) оказывает менее выраженное гипотензивное действие на пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас, возможно, из-за более высокой распространенности состояний с низким содержанием ренина у данной категории пациентов, страдающих гипертензией.

Хирургические вмешательства / анестезия

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

Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

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

Печеночная недостаточность

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ сопровождалась синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза печени и (иногда) заканчивался летальным исходом. Механизм этого синдрома не известен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или значительно повышается уровень печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибиторов АПФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию за счет ингибирования выведения альдостерона. Данный эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст > 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли или других препаратов, увеличивающих уровень калия в сыворотке (например, гепарин, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензин-рецепторов, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/день, ингибиторы ЦОГ-2 и НПВС, иммуносупрессанты (циклоsporин, такролимус). Использование препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может стать причиной серьезных, иногда фатальных аритмий. Если сопутствующее назначение вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием должен осуществляться с осторожностью и сопровождаться частым мониторингом содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Связанные с индапамидом

Водно-электролитный баланс

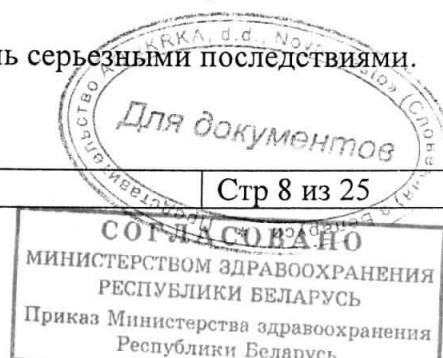
Содержание натрия

До начала лечения необходимо провести оценку содержания натрия; в дальнейшем такое обследование должно проводиться регулярно. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, именно поэтому необходимо проводить регулярный контроль. У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени мониторинг должен проводиться еще чаще (см. раздел 4.8 и 4.9).

Все диуретики могут приводить к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями.

27.05.2022

Стр 8 из 25



Гипонатриемия с гиповолемией могут привести к дегидратации и развитию ортостатической гипотензии. Сопутствующие потери ионов хлора могут вызвать вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота возникновения и степень этого эффекта незначительны.

Содержание калия

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Гипокалиемия может вызвать мышечные нарушения. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, особенно на фоне тяжелой гипокалиемии. Учитывать риск снижения содержания калия ниже допустимого уровня ($< 3,4$ ммоль/л) необходимо у лиц, входящих в группы повышенного риска: пожилые пациенты и/или пациенты с нарушениями питания, независимо от того, принимают ли они другие препараты; пациенты с циррозом печени, который сопровождается отеками и асцитом; пациенты с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью. В таких случаях гипокалиемия усиливает токсичность сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска относятся также пациенты с врожденным или ятрогенным увеличением интервала QT. Гипокалиемия, как и брадикардия, является фактором риска для развития серьезных нарушений сердечного ритма, особенно желудочковой тахикардии типа "пируэт", которые могут привести к летальному исходу.

Во всех описанных случаях следует регулярно контролировать уровень калия. Первое определение содержания калия в плазме необходимо провести в течение первой недели после начала лечения. В случае снижения уровня калия необходимо провести коррекцию. Гипокалиемия, обнаруженная в связи с низкой концентрацией магния в сыворотке, может быть резистентной к лечению, если не будет проведена коррекция магния в сыворотке.

Содержание магния

Было показано, что тиазиды и родственные диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии (см. разделы 4.5 и 4.8).

Содержание кальция

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

Содержание глюкозы в крови

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

Мочевая кислота

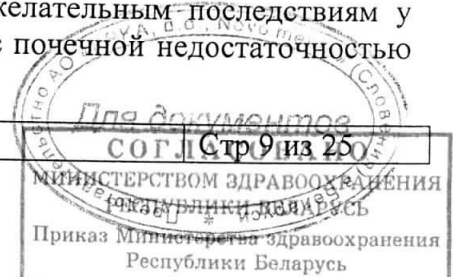
У пациентов с гиперурикемией может увеличиваться частота обострения приступов подагры.

Функция почек и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики максимально эффективны в тех случаях, когда почечная функция находится в норме или нарушена незначительно (для взрослых пациентов уровень креатинина ниже ~ 25 мг/л, т.е. 220 мкмоль/л). У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны корректироваться с учетом возраста, массы тела и пола пациента по формуле Кокрофта: $clcr = (140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела в кг} / 0,814 \times \text{уровень креатина в плазме в мкмоль/л}$. Эта формула выведена для пожилых мужчин и может быть адаптирована для женщин путем умножения результата на $0,85$.

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

27.05.2022



Спортсмены

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

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфаниламиды и производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразию, что приводит к транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или глазную боль и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к перманентной потере зрения. Первичное лечение состоит в прекращении применения препарата как можно скорее. Возможно, потребуется рассмотреть проведение оперативного медикаментозного или хирургического лечения, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфаниламиды или пенициллин в анамнезе.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Общие для периндоприла и индапамида

Одновременное применение не рекомендуется

Литий: отмечены случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и случаи токсичности при комбинированном назначении лития и ингибиторов АПФ. Комбинированный прием периндоприла в комбинации с индапамидом и лития не рекомендуется, но если он необходим, то следует проводить тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Одновременное применение, требующее особой осторожности

□ Баклофен: потенцирование антигипертензивного эффекта. Следует осуществлять контроль артериального давления и функции почек, а также, при необходимости, проводить корректировку дозы антигипертензивного средства.

□ Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (включая ацетилсалициловую кислоту в ≥ 3 г/сут): одновременное применение ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может стать причиной снижения гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС также повышает риск нарушения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также рекомендовано осуществлять контроль функции почек до и после начала совместного лечения.

Одновременное применение, требующее некоторой осторожности

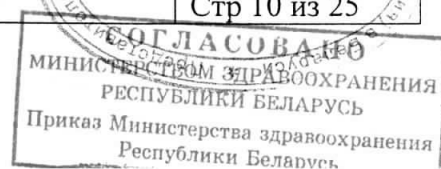
Имипрамино-подобные антидепрессанты (трициклические), нейрорептики: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Связанные с периндоприлом

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более

27.05.2022

Стр 10 из 25



высокой частотой побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного препарата, воздействующего на РААС (см разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные средства, провоцирующие развитие гиперкалиемии

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих лекарственный препарат Ко-Пренесса. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин и такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата Ко-Пренесса с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3):

Алискирен: у пациентов, страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экстракорпоральные методы лечения: Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация через некоторые типы высокопроницаемых мембран (например, мембраны из полиакрилонитрила), и методы афереза липопротеинов низкой плотности с декстан-сульфатом противопоказаны вследствие повышенного риска развития анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если такое лечение требуется, то следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивного средства.

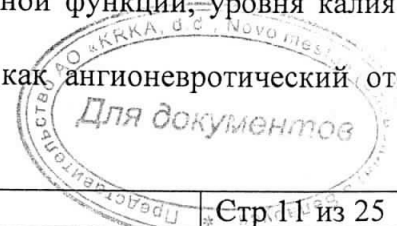
Сакубитрил/валсартан: Одновременное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано, поскольку возможно повышение риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение не рекомендуется:

Алискирен: у пациентов, не страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.4).

Комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов: в литературных данных указывается, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органа-мишени комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов сопровождается более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления (см. раздел 4.4).

Эстрамустин: риск усиления нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоотек).



27.05.2022

Стр 11 из 25

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8090 - 2016

Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), калий (соли): гиперкалиемия (потенциально летальная) особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с этими лекарственными препаратами (см. раздел 4.4). Если сопутствующее применение этих препаратов все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Информацию о применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. в разделе «Одновременное применение, требующее особой осторожности».
(триметоприм/сульфаметоксазол) может повышать риск гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Противодиабетические средства (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)): эпидемиологические исследования показали, что комбинированный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению гипогликемического действия с риском наступления гипогликемии. Наступление таких событий наиболее вероятно в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Диуретики без калийсберегающих свойств: у пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с пониженным ОЦК или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления в начале терапии ингибитором АПФ. Вероятность гипотензивного эффекта может быть снижена путем прекращения приема диуретиков, повышения ОЦК или потребления соли перед началом терапии периндоприлом в низкой дозе с ее последующим постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предшествующая терапия диуретиками могла вызвать понижение солей/ОЦК, прием диуретика должен быть прекращен до начала применения ингибитора АПФ (в этом случае может быть повторно введен не калийсберегающий диуретик), либо прием ингибитора АПФ начинают с низкой дозировки и постепенно увеличивают.

При застойной сердечной недостаточности, требующей приема диуретиков, прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, по возможности после предварительного снижения дозы сопутствующего диуретика без калийсберегающих свойств. Во всех случаях в течение первых нескольких недель после начала терапии ингибитором АПФ необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек (уровень креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спироноланктон): при приеме эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг/сутки до 50 мг/сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При лечении сердечной недостаточности класса II-IV (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40%, с предшествующей терапией ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками существует риск развития гиперкалиемии с потенциальным летальным исходом, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.

В течение первого месяца терапии один раз в неделю, а затем один раз в месяц рекомендуется проводить мониторинг калиемии и креатинемии.

Рацекадотрил: известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать отек Квинке. Этот риск повышается при одновременном применении с рацекадотрилом (средство для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус): одновременное применение ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) повышает риск отека Квинке (см. раздел 4.4).

Одновременное применение, требующее некоторой осторожности

27.05.2022

Стр 12 из 25

Согласовано
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Гипотензивные и сосудорасширяющие препараты: комбинированный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Сопутствующий прием нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Аллопуринол, цитостатики или иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид: одновременное применение этих препаратов с ингибиторами АПФ может увеличить риск развития лейкопении (см. раздел 4.4).

Анестетики: ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих средств (см. раздел 4.4).

Препараты золота: в редких случаях были отмечены нитритоидные реакции (симптомы: гиперемия лица, тошнота, рвота и гипотензия) у пациентов, получающих инъекционные препараты золота (ауротиомалат натрия) и ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин): у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, повышается риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV), связанного с приемом глиптинов.

Симпатомиметики: симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Циклоспорин: гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

Гепарин: гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

Связанные с индапамидом

Одновременное применение, требующее особой осторожности

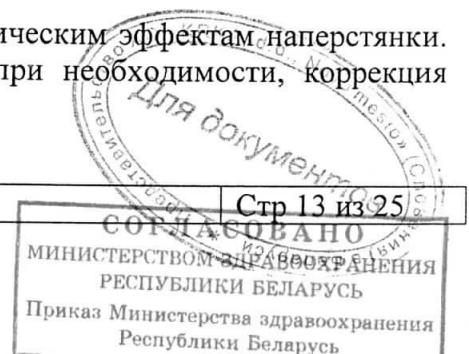
Препараты, вызывающие желудочковую тахикардию типа "пируэт". Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида и препаратов, вызывающих желудочковую тахикардию типа "пируэт", включая, среди прочих: : антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); некоторые антипсихотические препараты (например, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол), другие антипсихотические препараты (пимозид); другие вещества (бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует проводить профилактику гипокалиемии, при необходимости - осуществлять коррекцию и контролировать интервал QT на ЭКГ.

Препараты, снижающие уровень калия: амфотерицин В (в/в путь введения), глюко- и минералокортикоиды (системный путь введения), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства: увеличение риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Необходимы контроль содержания калия, в случае необходимости - проведение коррекции. Особое внимание следует уделять пациентам, получающим сердечные гликозиды. Следует применять нестимулирующие слабительные средства.

Препараты наперстянки:

Гипокалиемия и/или гипомagneмия предрасполагают к токсическим эффектам наперстянки. Рекомендуется контроль калия, магния в плазме и ЭКГ, при необходимости, коррекция лечения.

27.05.2022



Стр 13 из 25

Аллопуринол: сопутствующее лечение индапамидом может увеличить частоту реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Одновременное применение, требующее некоторой осторожности

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен): хотя эта комбинация целесообразна у некоторых пациентов, возможно развитие гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Необходимо проводить мониторинг уровня калия плазмы крови и ЭКГ и при необходимости пересмотреть терапию.

Метформин: лактоацидоз за счет приема метформина, вызываемый возможной функциональной почечной недостаточностью, связан с диуретиками и в особенности «петлевыми» диуретиками. Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные средства: в случае дегидратации, вызванной приемом диуретиков, повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащего контрастного средства в высоких дозах. Перед назначением йодсодержащих препаратов следует провести регидратацию.

Препараты (соли) кальция: риск повышения содержания кальция вследствие снижения его экскреции с мочой.

Циклоспорин, такролимус: риск повышения уровня креатинина в плазме без изменения уровня циркулирующего циклоспорина, даже в случае отсутствия снижения содержания воды и электролитов.

Кортикостероиды, тетракозактид (системный путь введения): уменьшают гипотензивное действие (задержка соли и воды, вызванная действием кортикостероидов).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Учитывают влияние отдельных компонентов этого комбинированного препарата на беременность и кормление грудью.

Ко-Пренесса не рекомендуется в течение первого триместра беременности. Ко-Пренесса противопоказана во втором и третьем триместрах беременности.

Ко-Пренесса не рекомендуется во время кормления грудью. Поэтому следует принять решение о том, следует ли прекратить кормить грудью или прекратить прием Ко-Пренесса, принимая во внимание важность этой терапии для матери.

Беременность

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не исключается. Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибиторов АПФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием ингибитора АПФ должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная терапия. При применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность).

гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). В случае если прием ингибитора АПФ осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа плода. У новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно контролировать АД для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Индапамид

Данные по применению индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Продолжительный прием тиазидных диуретиков в третьем триместре беременности может привести к сокращению объема материнской плазмы, а также к уменьшению маточно-плацентарного кровотока, что может стать причиной фето-плацентарной ишемии и задержки роста плода. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

Период лактации

Применение препарата не рекомендуется в период кормления грудью.

Периндоприл

Ввиду отсутствия информации о применении периндоприла в период лактации назначение препарата пациентам данной категории не рекомендовано; предпочтительными являются альтернативные виды лечения с установленным профилем безопасности применения во время кормления грудью, особенно новорожденных или недоношенных младенцев.

Индапамид

Данных о проникновении индапамида и его метаболитов в женское молоко недостаточно. Возможно возникновение повышенной чувствительности к производным сульфонида и гипокалиемии. Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев. Индапамид тесно связан с тиазидными диуретиками, которые при грудном вскармливании ассоциировались со снижением или даже подавлением секреции молока. Индапамид не рекомендуется во время грудного вскармливания.

Фертильность

Общие указания для периндоприла и индапамида

В исследованиях репродуктивной токсичности выявлено отсутствие влияния на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Влияние на фертильность у человека не предполагается.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Связанное с периндоприлом, индапамидом и их комбинацией

Ни одно из действующих веществ ни индивидуально, ни в комбинации в составе лекарственного средства Ко-Пренесса не оказывает непосредственного влияния на способность управлять автомобилем и работать с потенциально опасными механизмами. Однако у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другими гипотензивными средствами, препарат может вызвать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления и таким образом косвенно повлиять на их психофизическое состояние. В результате способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами может ухудшиться.

4.8 Нежелательные реакции

27.05.2022



а. Общая оценка безопасности

Прием периндоприла подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и имеет тенденцию уменьшать потерю калия, вызванную индапамидом.

У 2% пациентов, принимавших комбинацию периндоприла 2 мг и 0,625 мг индапамида, наблюдалась гипокалиемия (уровень калия $< 3,4$ ммоль/л).

У 4% пациентов, принимавших комбинацию периндоприла 4 мг и 1,25 мг индапамида, наблюдалась гипокалиемия (уровень калия $< 3,4$ ммоль/л).

Чаще всего наблюдались следующие нежелательные реакции:

- связанные с периндоприлом: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.

- связанные с индапамидом: реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые могут возникнуть при лечении комбинации периндоприл/индапамид классифицируются в следующие группы по частоте возникновения:

очень частые ($\geq 1/10$);

частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечастые ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$);

редкие ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);

очень редкие ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Классификация MedDRA по системам организма	Нежелательные явления	Частота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко
	Панцитопения	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности (в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	Редко	-

27.05.2022

СОГЛАСОВАНО
Стр 16 из 25
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто *	Частота неизвестна
	Гиперкальциемия	-	Очень редко
	Гипокалиемия (см. раздел 4.4)	-	Часто
	Гипохлоремия	-	Редко
	Гипомагниемия	-	Редко
Нарушения со стороны психики	Перепады настроения	Нечасто	-
	Нарушения сна	Нечасто	-
	Депрессия	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-
	Головная боль	Часто	Редко
	Парестезия	Часто	Редко
	Дисгевзия	Часто	-
	Сонливость	Нечасто*	-
	Обморок	Нечасто *	Частота неизвестна
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4)	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Частота неизвестна
	Миопия (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна
	Нечеткость зрения	-	Частота неизвестна
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Частота неизвестна
	Хориоидальный выпот	-	Частота неизвестна
	Вторичная закрытоугольная глаукома	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Часто	Редко
	Звон в ушах	Часто	-
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение	Нечасто*	-
	Тахикардия	Нечасто*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
27.05.2022	Стр 17 из 25		

	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально летальная) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко
	Васкулит	Нечасто*	
	Приливы жара к лицу и верхней половине тела	Редко	-
	Синдром Рейно	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-
	Одышка	Часто	-
	Бронхоспазм	Нечасто	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-
	Запор	Часто	Редко
	Диарея	Часто	-
	Диспепсия	Часто	-
	Тошнота	Часто	Редко
	Рвота	Часто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Частота неизвестна
	Нарушение функции печени	-	Очень редко
Реакции со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-
	Сыпь	Часто	-
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко
	Пурпура	-	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-
	Реакции светочувствительности	Нечасто*	Частота неизвестна
	Пемфигоид	Нечасто*	-
	Обострение псориаза	Редко *	-
	Эритема мультиформная	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
	Мышечные спазмы	Часто	- Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Возможное ухудшение течения имеющейся острой диссеминированной волчанки	-	Частота неизвестна
	Атралгия	Нечасто*	-
	Миалгия	Нечасто*	-
	Мышечная слабость	-	Частота

27.05.2022

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Стр. 18 из 25

	Рабдомиолиз	-	неизвестна
			Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-
	Острая почечная недостаточность	Редко	Очень редко
	Анурия/Олигурия	Редко	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата	Астения	Часто	-
	Боль в груди	Нечасто*	-
	Недомогание	Нечасто*	-
	Периферический отек	Нечасто*	-
	Гипертермия	Нечасто*	-
	Усталость	-	Редко
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение концентрации мочевины в крови	Нечасто*	-
	Повышение концентрации креатинина в крови	Нечасто*	-
	Повышение концентрации билирубина в крови	Редко	-
	Повышение активности ферментов печени	Редко	Частота неизвестна
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-
	Повышение концентрации глюкозы в крови	-	Частота неизвестна
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	-	Частота неизвестна
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота неизвестна
Травмы, отравления и осложнения процедуры	Падение	Нечасто *	-

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

Описание отдельных побочных реакций

Во время исследований фазы II и III, сравнивающих индапамид в дозах 1,5 мг и 2,5 мг, анализ калия в плазме крови показал дозозависимый эффект индапамида:

- Индапамид 1,5 мг: уровень калия в плазме <3,4 ммоль/л наблюдался у 10% пациентов и <3,2 ммоль/л у 4% пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее падение уровня калия в плазме составило 0,23 ммоль/л.

- Индапамид 2,5 мг: уровень калия в плазме <3,4 ммоль/л наблюдался у 25 % пациентов и < 3,2 ммоль/л у 10 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее падение уровня калия в плазме составило 0,41 ммоль/л. Если какой-либо из побочных эффектов становится серьезным или если пациент замечает какие-либо побочные эффекты, не указанные в данном листке-вкладыше, то пациент должен сообщить об этом врачу или работнику аптеки.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

27.05.2022

Стр 19 из 25

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

«польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Первой неотложной мерой является элиминация принятого препарата путем промывания желудка и/или приема активированного угля, а затем - восстановление водно-электролитного баланса до возвращения показателей к норме. В случае развития явной гипотензии пациенту необходимо придать положение «лёжа на спине с опущенной головой». При необходимости внутривенно назначают изотонический раствор, или может быть использован другой метод восстановления объема. Периндоприлат - активная форма периндоприла - может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками.

Код АТХ: C09BA04.

Ко-Пренесса – комплексный препарат, содержащий ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) - периндоприла эрбумин и хлоросульфамойловый (тиазидоподобный) диуретик - индапамид. Фармакологическое действие препарата обусловлено свойствами каждого из этих компонентов, взятого по отдельности, а также аддитивным синергическим эффектом обоих компонентов при их сочетании.

Механизм действия, связанный с комбинацией периндоприла и индапамида

Комбинация данных компонентов приводит к аддитивному синергическому антигипертензивному эффекту каждого из веществ.

Фармакологические свойства, связанные с периндоприлом

Периндоприл - это ингибитор ангиотензин превращающего фермента (ингибитор АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который относится к сосудосуживающим веществам; кроме того, фермент стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и стимулирует распад брадикинина, относящегося к сосудорасширяющим веществам, до неактивных гептапептидов.

Это приводит к:

- ☐ снижению секреции альдостерона,
- ☐ повышению активности ренина в плазме из-за снижения влияния альдостерона на отрицательную обратную связь,
- ☐ снижению общего периферического сопротивления с преимущественным действием на сосудистое русло в мышцах и почках, без сопутствующей задержки воды и солей или рефлекторной тахикардии при постоянном лечении.

Антигипертензивное действие периндоприла также проявляется у пациентов с низкой или нормальной концентрацией ренина.

27.05.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 20 из 25

Периндоприл действует посредством активного метаболита, периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл облегчает работу сердца:

- ☐ путем сосудорасширяющего действия на вены, возможно вызванного изменением метаболизма простагландинов: снижение преднагрузки,
- ☐ путем уменьшения общего периферического сопротивления: снижение постнагрузки.

Исследования, проведенные на пациентах с сердечной недостаточностью выявили:

- ☐ уменьшение давления наполнения левого и правого желудочка,
- ☐ уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления,
- ☐ увеличение сердечного выброса и улучшение индекса работы сердца,
- ☐ увеличение регионарного кровотока в мышце.

Результаты теста на физическую нагрузку также показывали улучшение.

Фармакологические свойства, связанные с индапамидом

Индапамид это производное сульфида с индольным кольцом, фармакологически относящийся к группе тиазидных диуретиков. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте. Он повышает экскрецию натрия и хлоридов с мочой и, по меньшей мере, экскрецию калия и магния, тем самым повышает диурез и обладает антигипертензивным действием.

Фармакодинамические эффекты, связанные с комбинацией периндоприла и индапамида

У пациентов, имеющих повышенное артериальное давление независимо от возраста, препарат оказывает дозозависимое антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление и в положении лежа на спине и в положении стоя.

Это антигипертензивное действие продолжается в течение 24 часов. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифилаксии. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены. Во время клинических исследований одновременное назначение периндоприла и индапамида вызывало антигипертензивный эффект синергетической природы относительно каждого препарата, назначенного отдельно.

Только для Ко-Пренесса таблеток 2 мг/0,625 мг

Влияние комбинации низких доз Ко-Пренесса таблеток 2 мг/0,625 мг на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность не изучалось.

PISCHEL, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое исследование, в котором оценивалось по данным эхокардиографии действие комбинации периндоприла/индапамида на ГЛЖ в сравнении с монотерапией эналаприлом.

В PISCHEL, пациенты, имеющие повышенное артериальное давление с ГЛЖ (определяемая как индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) $> 120 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 100 \text{ г/м}^2$ у женщин) были рандомизированы либо для лечения периндоприлом 2 мг/индапамидом 0,625 мг или для эналаприлом 10 мг один раз в день в течение одного года. Дозировка подбиралась согласно контролю артериального давления до 8 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида или до 40 мг эналаприла один раз в день. Только 34% лиц продолжили лечение периндоприлом 2 мг/индапамидом 0,625 мг (в сравнении 20% эналаприлом 10 мг).

В конце лечения ИМЛЖ уменьшился значительно больше в группе периндоприла/индапамида ($-10,1 \text{ г/м}^2$) чем в группе эналаприла ($-1,1 \text{ г/м}^2$) во всех рандомизированных группах пациентов. Разница в изменении ИМЛЖ между группами была $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Лучший эффект на ИМЛЖ был достигнут с наиболее высокими дозами периндоприл/индапамид.

Относительно артериального давления, оцененные средние межгрупповые различия у рандомизированных групп составили $-5,8 \text{ мм. рт. ст.}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) для систолического артериального давления и $-2,3 \text{ мм. рт. ст.}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) для

27.05.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 21 из 25

8090 - 2016

диастолического артериального давления соответственно, предпочтительно в группе периндоприла/индапамида.

Характеристика антигипертензивного действия, связанного с периндоприлом

Периндоприл активен на всех стадиях гипертензии: легкой, умеренной, или тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается и в положении лежа и в положении сидя. Антигипертензивная активность после однократной дозы максимальна от 4 до 6 часов и сохраняется в течение 24 часов. Высокая степень остаточного блокирования ангиотензин превращающего фермента через 24 часа составляет приблизительно 80%. У чувствительных пациентов нормальное артериальное давление достигается после месяца лечения и поддерживается без тахифилаксии. Прекращение приема препарата не вызывает синдрома отмены.

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и восстанавливает эластичность основных артериальных стволов, корректирует гистоморфометрические изменения сопротивляемости артерий и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка. При необходимости дополнение тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизму. Комбинация ингибитора ангиотензин превращающего фермента с тиазидным диуретиком снижает риск развития гипокалиемии связанного с приемом диуретика отдельно.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Данные клинических исследований

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

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

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

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

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

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

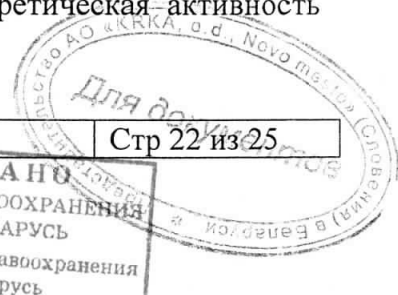
Характеристика антигипертензивного действия, связанного с индапамидом

Индапамид в форме монотерапии оказывает антигипертензивный эффект, который длится в течение 24 часов. Этот эффект возникает в дозе, при которой диуретическая активность минимальна.

27.05.2022

Стр 22 из 25

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Его антигипертензивное действие пропорционально улучшениям эластичности артерий и снижению общего периферического сосудистого сопротивления артериол. Индапамид уменьшает левожелудочковую гипертрофию.

При превышении дозировки тиазидного или тиазидоподобного диуретика антигипертензивный эффект достигает плато, в то время как побочные эффекты препарата продолжают возрастать. Если лечение не эффективно дозировка не должна повышаться.

Кроме того, было показано, что при кратком, умеренном и длительном лечении индапамид не оказывает эффекта на метаболизм липидов: триглицеридов, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП, не оказывает эффекта на метаболизм углеводов, даже у пациентов с гипертензией и сахарным диабетом.

Применение у детей

Нет данных об опыте применения препарата Ко-Пренесса у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Связанные с комбинацией периндоприла и индапамида

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

Связанные с периндоприлом

Абсорбция и биодоступность

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

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биодоступность, поэтому периндоприл трет-бутиламин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном с ангиотензинпревращающим ферментом, но зависит от концентрации.

Метаболизм

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

Выведение

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

Линейность/нелинейность

Было показано, что связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушением функции почек

Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью зависит от степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

Диализный клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.

Пациенты с циррозом

27.05.2022

Стр 23 из 25

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходной молекулы снижен наполовину. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается и, следовательно, корректировка дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Связанные с индапамидом

Абсорбция

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

Максимальная концентрация в плазме у человека достигается приблизительно через один час после приема препарата перорально.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79 %.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения включает в себя от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме. Выводится главным образом с мочой (70 % дозы) и фекалиями (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

5.3 Данные доклинической безопасности

Комбинация периндоприла и индапамида несколько повысила токсичность по сравнению с отдельными компонентами. У крыс увеличения почечной токсичности не наблюдалось, но комбинация вызывала желудочно-кишечную токсичность у собак. Токсическое воздействие на материнский организм, по-видимому, увеличивается у крыс (по сравнению с одним только периндоприлом).

Тем не менее, эти неблагоприятные эффекты проявились при введении доз с очень высокой границей безопасности, по сравнению с используемыми терапевтическими дозами.

Доклинические исследования, проведенные отдельно для периндоприла и индапамида, не выявили генотоксического, канцерогенного или тератогенного эффекта. В исследованиях репродуктивной токсичности эмбриотоксичность и тератогенность не выявлена, фертильность не нарушалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: кальция хлорид гексагидрат, лактоза моногидрат, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный гидратированный, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

27.05.2022

Стр 24 из 25

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

27.05.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр. 25 из 25

