

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КО-ПРЕНЕСА[□] (CO-PRENESSA[□])

Склад:

діючі речовини: периндоприлу терт-бутиламін, індапамід;

1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 0,625 мг індапаміду, або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду

допоміжні речовини: кальцію хлорид, гексагідрат; актоза, моногідрат; кросповідон; целюлоза мікрокристалічна; натрію гідрокарбонаткремнію діоксид колоїднийводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 2 мг/0,625 мг: круглі, злегка двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з скошеними краями та вигравійованою короткою лінією з одного боку;

таблетки 4 мг/1,25 мг: круглі, злегка двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору з скошеними краями та насічкою з одного боку;

таблетки 8 мг/2,5 мг: круглі, злегка двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору насічкою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Периндоприл і діуретики. Код АТХ С09В А04

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ко-Пренеса® – це комбінація периндоприлу терт-бутиламінової солі, інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та індапаміду, сульфонамідного діуретика. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їх адитивним синергізмом.

Фармакологічний механізм дії

Пов'язаний з препаратом Ко-Пренеса®

Ко-Пренеса® характеризується додатковим посиленням антигіпертензивної дії обох компонентів.

Пов'язаний з периндоприлом

Периндоприл є інгібітором АПФ, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II, судинозвужувальну речовину; крім того, фермент стимулює секрецію альдостерону адреналовою системою, а також спричиняє розпад вазодилаторного агента брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду.

Інгібування АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі крові (за рахунок пригнічення негативного зворотного зв'язку на вивільнення реніну) та знижує секрецію альдостерону. Периндоприл також чинить антигіпертензивну дію у пацієнтів з низьким і нормальним рівнем реніну у плазмі крові.

Це призводить до зменшення периферичного опору судин завдяки дії на судини м'язів і нирок без затримання солі та води або рефлекторної тахікардії при постійному лікуванні.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти є неактивними.

Периндоприл зменшує навантаження на серце шляхом вазодилаторного ефекту на вени, який, можливо, спричинений змінами у метаболізмі простагландинів (зниження переднавантаження); шляхом зниження загальної периферичної резистентності (зниження післянавантаження).

У дослідженнях, проведених з участю пацієнтів із серцевою недостатністю, спостерігалось зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків, зниження загального опору периферичних судин, збільшення серцевого викиду та нормалізація серцевого індексу збільшення регіонального кровообігу у м'язах.

Значно покращуються показники тестів із фізичним навантаженням.

Пов'язаний з індапамідом

Індапамід – це похідний сульфонаміду з кільцем індолу, фармакологічно споріднений з тіазидними діуретиками. Індапамід зменшує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті. Він підвищує виділення натрію і хлору в сечу, меншою мірою – виділення калію і магнію, таким чином призводить до збільшення діурезу та антигіпертензивної дії.

Характеристика антигіпертензивної дії

Пов'язана з препаратом Ко-Пренеса®

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, незалежно від віку, препарат проявляє залежний від дози антигіпертензивний ефект на діастолічний та систолічний артеріальний тиск у положенні лежачи або стоячи.

Цей антигіпертензивний ефект триває 24 години. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

У разі припинення застосування препарату ефекту відміни не виникає.

Протягом клінічних досліджень супутній прийом периндоприлу та індапаміду спричиняв антигіпертензивні ефекти синергічної природи порівняно з кожним окремим компонентом.

Вплив низькодозової комбінації Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, на серцево-судинну захворюваність та летальність не вивчали.

Пов'язана з периндоприлом

Периндоприл проявляє активність при слабкій, помірній та тяжкій артеріальній гіпертензії. Він знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи.

Максимальний гіпотензивний ефект досягається через 4-6 годин після одноразового прийому препарату і триває протягом не менше 24 годин. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітору АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після прийому.

У пацієнтів зі зворотною реакцією стабілізація артеріального тиску відбувається у середньому протягом 1 місяця лікування і підтримується без появи тахіфілаксії.

Припинення лікування не супроводжується синдромом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості та покращує еластичність великих артерій, коригує структурні зміни в артеріях та спричиняє зменшення гіпертрофії лівого шлуночка. Додаткова терапія тіазидним діуретиком призводить до додаткового синергізму.

Комбінація інгібітору АПФ та тіазиду зменшує ризик гіпокаліємії, спричиненої діуретиком, порівняно з одним компонентом.

Пов'язана з індапамідом

Індапамід як монотерпія має антигіпертензивний ефект, що триває 24 години. Це відбувається при дозах, за яких діуретичний ефект є слабким.

Його антигіпертензивна дія пропорційна покращанню відповідності артерій та зниженню загальної та артеріолярної судинної резистентності. Індапамід знижує гіпертрофію лівого шлуночка.

При збільшенні дози тіазидного діуретика та тіазид-споріднених діуретиків протигіпертонічний ефект досягає своєї межі, а побічні ефекти продовжують збільшуватися. Якщо лікування неефективне, дозу не слід збільшувати.

Більше того, було доведено, що при короткочасному, середньому та довгостроковому лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності); не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Фармакокінетика.

Пов'язана з препаратом Ко-Пренеса®

Супутній прийом периндоприлу та індапаміду не змінює їх фармакокінетичні властивості порівняно з прийомом окремих складових.

Пов'язана з периндоприлом

Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується у травному тракті, максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину.

Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості периндоприлу, що всмоктався, перетворюється на активний метаболіт периндоприлат. Крім цього, утворюється ще п'ять неактивних метаболітів.

Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається протягом 3-4 годин.

Оскільки наявність їжі у шлунку призводить до зниження перетворення периндоприлу на периндоприлат і тому – до зменшення біодоступності, периндоприл слід застосовувати перорально як разову добову дозу вранці перед прийомом їжі.

Був продемонстрований лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його експозицією у плазмі крові. Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування з білками незначне (з АПФ зв'язується менше 20 % периндоприлату), але залежить від концентрації.

Периндоприлат виводиться із сечею, а період напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин, приводячи до стабільного стану протягом 4 днів.

В осіб літнього віку та пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю знижується виведення периндоприлату. При порушенні функції нирок рекомендується змінювати дозу залежно від ступеня порушення (кліренс креатиніну).

Периндоприлат виводиться з кровообігу шляхом діалізу, його кліренс становить 70 мл/хв.

При цирозі печінки змінюється кінетика периндоприлу, при цьому печінковий кліренс початкової молекули зменшується наполовину, проте кількість утвореного периндоприлату не змінюється, тому при цьому захворюванні дозу препарату можна не змінювати.

Пов'язана з індапамідом

Індапамід вивільнюється швидко і майже повністю всмоктується у травному тракті.

Максимальна концентрація індапаміду в сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після прийому препарату. Зв'язування індапаміду з білками плазми крові становить 79 %.

Період напіввиведення з плазми крові становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Регулярний прийом препарату не призводить до накопичення індапаміду. 70 % індапаміду виводиться здебільшого нирками та 22 % виводиться разом з калом у вигляді неактивних метаболітів.

Фармакокінетичні параметри препарату є незмінними у пацієнтів з порушенням функції нирок

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

Протипоказання.

Пов'язані з периндоприлом

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, а також до інших інгібіторів АПФ.
- Наявність ангіоневротичного набряку в анамнезі, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73м² (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти.

Пов'язані з індапамідом

- Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв).
- Печінкова енцефалопатія або тяжкі порушення функції печінки
- Гіпокаліємія

Пов'язані з препаратом Ко-Пренеса®

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, 4 мг/1,25 мг та 8 мг/2,5 мг

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

У зв'язку з відсутністю достатнього терапевтичного досвіду препарат Ко-Пренеса® не слід застосовувати:

пацієнтам, які перебувають на діалізі.

пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв).

Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг

Тяжкі та помірні порушення функції нирок (кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спільні для периндоприлу та індапаміду

Супутнє застосування не рекомендується

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ відзначалося оборотне збільшення концентрації літію в сироватці крові та з'являлись ознаки токсичності. Одночасне застосування тiazидних діуретиків може додатково підвищувати ризик літєвої токсичності при прийманні інгібіторів АПФ. Застосування периндоприлу з літієм не рекомендується, але якщо комбінована терапія є необхідною, слід проводити ретельний контроль рівня літію в сироватці крові

Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження

Баклофен: посилення антигіпертензивної дії. Необхідно проводити моніторинг артеріального тиску та функції нирок, у разі необхідності слід скоригувати дозування.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Прийом НПЗП (зокрема ацетилсалicyлової кислоти в режимах протизапального дозування, інгібіторів циклооксигенази-2 та неселективних НПЗП, може спричинити зниження антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Крім того, НПЗП та інгібітори АПФ додатково підвищують рівень калію в сироватці крові, що може призвести до погіршення функції нирок, включаючи можливість гострої ниркової недостатності, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Комбінацію слід приймати з обережністю, особливо це стосується пацієнтів літнього віку. Пацієнтів слід забезпечити адекватною кількістю рідини та слід розглянути питання щодо моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії, а також періодичного контролю надалі.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Іміпрамінподібні антидепресанти (трициклічні препарати), нейролептики: посилення гіпотензивної дії та збільшення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії (додатковий ефект).

Кортикостероїди, тетракозактид: зменшення гіпотензивної дії (затримка солі та води під впливом кортикостероїдів).

Інші антигіпертензивні засоби: застосування інших антигіпертензивних лікарських засобів з комбінацією периндоприлу/індапаміду може призвести до додаткового ефекту зниження артеріального тиску.

Пов'язані з периндоприлом

Супутнє застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, триамтерен – один або в комбінації), калієві добавки або сольові замінники, що містять калій.

Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, спричинену діуретиками. Калійзберігаючі діуретики, наприклад спіронолактон, триамтерен або амilorид, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові (можливо, летального). Таку комбінацію слід призначати з обережністю, з частим моніторингом каліємії та проведенням ЕКГ у випадках, коли одночасний прийом показаний у зв'язку з наявністю підтвердженої гіпокаліємії.

Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження

Протидіабетичні препарати (інсулін, гіпоглікемічні сульфонаміди Також є повідомлення з **каптоприлом та еналаприлом**).

Застосування інгібіторів АПФ може збільшити гіпоглікемічний ефект у пацієнтів з цукровим діабетом, які приймають інсулін чи гіпоглікемічні сульфонаміди. Гіпоглікемічні епізоди є дуже рідкісними (покращення переносимості глюкози з подальшим зниженням потреби інсуліну).

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Алопуринол, цитостатики або імуносупресанти, системні кортикостероїди (системне застосування) або прокаїнамід: супутнє введення цих препаратів та інгібіторів АПФ може призвести до підвищення ризику виникнення лейкопенії.

Анестетики: інгібітори АПФ можуть посилити гіпотензивні ефекти певних анестетиків.

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики): попереднє застосування високих доз діуретиків може спричинити зменшення об'єму рідини та ризик артеріальної гіпотензії після початку терапії периндоприлом.

Золото: при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційних препаратів золота (натрію ауротіомалат) рідко можуть виникнути реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія).

Пов'язані з індапамідом

Супутнє застосування, що потребує особливого спостереження

Препарати, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует»: через ризик гіпокаліємії індапамід слід застосовувати з обережністю при супутньому прийомі лікарських засобів, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует» таких як: антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінін, дизопірамід), антиаритмічні засоби класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід, бретиліум) деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіорідазин, трифторперазин), бензаміди (амісульприд, сульприд, сультоприд, тіаприд) бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид); інші речовини, такі як бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин IV, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін IV, метадон, астемізол, терфенадин. Потрібно запобігати низькому рівню калію та у разі необхідності коригувати його: здійснювати моніторинг QT-інтервалу.

Препарати, що знижують калій, амфотерицин В (внутрішньовенне введення), системні глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системне введення), тетракозактид, стимулювальні проносні засоби: підвищується ризик гіпокаліємії (адитивна дія). Слід перевіряти рівень калію у плазмі та, у разі необхідності, коригувати його; особлива обережність потрібна під час застосування глікозидів дигіталісу. Не слід застосовувати проносні препарати, що стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди: існує ризик посилення токсичної дії серцевих глікозидів. Необхідно проводити моніторинг калію плазми та ЕКГ-контроль.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Метформін: при функціональній нирковій недостатності, пов'язаній із застосуванням діуретиків, особливо петльових, збільшується ризик виникнення молочнокислого ацидозу внаслідок застосування метформіну. Не слід застосовувати метформін при рівні креатиніну у плазмі крові вище 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків і 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби: у разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків при застосуванні йодоконтрастних засобів, особливо у високих дозах, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Солі кальцію: ризик гіперкальціємії внаслідок зниження виведення кальцію нирками

Циклоспорин: ризик підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові без будь-яких змін рівнів циклоспорину в кровообігу, навіть у разі відсутності зменшення об'єму рідини/солі.

Особливості застосування.

Застосування, що потребує особливого застереження

Спільні для периндоприлу та індапаміду

У 2 % пацієнтів, які приймали таблетки Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, виникала гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л).

У 4 % пацієнтів, які приймали таблетки Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, виникала гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л).

У 6 % пацієнтів, які приймали таблетки Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, виникала гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л).

Для комбінації препарату Ко-Пренеса® 2 мг/0,625 мг у низькій дозі не було виявлено жодного значного зменшення побічних реакцій препарату порівняно з найменшими дозволеними дозами окремих

моноконпонентів, за винятком гіпокаліємії. Не можна виключати підвищену частоту появи ідіосинкратичних реакцій, якщо пацієнт одночасно піддається впливу двох нових для нього антигіпертензивних препаратів. Щоб мінімізувати ризик, необхідно проводити ретельний контроль стану пацієнта.

Літій.

Одночасний прийом літію та комбінацій периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендований.

Пов'язані з периндоприлом

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) або аліскірену не рекомендована. Але при необхідності може бути застосована в індивідуальних випадках та під ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Неможливе одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II для пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет або з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²), одночасний прийом з аліскіреном протипоказаний (див розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія розвивалися у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів із нормальною функцією нирок і при відсутності інших факторів ризику при прийомі інгібіторів АПФ нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід застосовувати з особливою обережністю при лікуванні пацієнтів з колагеновими судинними захворюваннями або пацієнтів, яким проводиться лікування за допомогою імунодепресантів, алопуринолу або прокаїнамідів, а також при комбінації деяких із цих факторів ризику, особливо на тлі порушення функції нирок. У деяких пацієнтів розвивалися тяжкі інфекції, які у певних випадках не піддавалися інтенсивній терапії антибіотиками. Якщо для лікування таких пацієнтів застосовували периндоприл, проводився періодичний контроль кількості лейкоцитів та інструктаж пацієнтів щодо необхідності повідомлення лікаря про будь-які ознаки інфекції (наприклад запалення горла, гарячка).

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

У пацієнтів, яких лікували інгібітором АПФ, включаючи периндоприл, у деяких випадках з'являвся ангіоневротичний набряк обличчя, губ, слизових оболонок, язика, глотки та/або гортані. Він може виникати у будь-який час протягом лікування. У такому випадку застосування периндоприлу необхідно негайно припинити і розпочати ретельне обстеження до повного зникнення симптомів. У разі набряку обличчя та губ стан може поліпшитися без лікування, але застосування антигістамінів може полегшити симптоми.

Ангіоневротичний набряк гортані може бути летальним. При набряку язика, голосової щілини або гортані імовірно виникнення обструкції дихальних шляхів. У цих випадках необхідне застосування невідкладної терапії. Вона може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або підтримку вільної прохідності дихальних шляхів.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів афро-американської раси, ніж у будь-якої іншої.

Пацієнти з випадками ангіоневротичного набряку, не пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ.

Рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишечника у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У цих пацієнтів був абдомінальний біль (з нудотою чи блюванням або без них); у деяких випадках не було жодного попереднього ангіоневротичного набряку обличчя, а рівні естерази С-1 були нормальними.

Ангіоневротичний набряк був діагностований за допомогою процедур, включаючи комп'ютерну томографію органів черевної порожнини або ультразвукове дослідження, або при хірургічному втручанні, а симптоми покращилися після припинення прийому інгібітору АПФ. Ангіоневротичний набряк кишечника слід включити в диференціальний діагноз пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ та у яких присутній абдомінальний біль.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час процедури десенсибілізації (наприклад, до осиної або бджолиної отрути), повідомлялося про окремі випадки довготривалих анафілактоїдних реакцій, що становили загрозу для життя. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією під час процедури десенсибілізації та уникати тим, які проходять імунотерапію отрутою. Однак ці реакції можна усунути за допомогою тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ щонайменше протягом 24 годин до лікування у пацієнтів, які потребують одночасно і застосування інгібіторів АПФ, і десенсибілізації

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліппротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час аферезу ЛПНЩ з сульфатом декстрану, трапляються анафілактоїдні реакції, що становлять загрозу для життя. Такі реакції усувають тимчасовою відміною прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом

Пацієнти, яким проводиться гемодіаліз

У пацієнтів, яким проводився діаліз із високопроточними мембранами (наприклад, AN 69®) і які одночасно одержували лікування інгібіторами АПФ, спостерігалися анафілактоїдні реакції. Для таких пацієнтів необхідно розглянути можливість застосування інших типів діалітичних мембран або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Калійзберігаючі діуретики, сольові замітники, що містять калій

Комбінація калійзберігаючих діуретиків, сольових заміників, що містять калій, та периндоприлу, як правило, не рекомендується.

Артеріальна гіпотензія у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Для зниження ризику симптоматичної артеріальної гіпотензії під час початку терапії та на етапі підбору доз пацієнтам необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Такі самі застереження існують для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може спричинити виникнення інфаркту міокарда або інсульту.

Ішемічна хвороба серця

Якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся епізод нестабільної стенокардії (будь-якої тяжкості), необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим як вирішувати питання про продовження терапії.

Пов'язані з індапамідом

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення енцефалопатії, особливо при порушеннях електролітного балансу. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити

Світлочутливість

Повідомлялося про випадки реакції світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики. При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендується припинити. Якщо є необхідність знову призначити діуретики, рекомендовано захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету

Застосування, що потребує застереження

Спільні для периндоприлу та індапаміду

Порушення функції нирок

При нирковій недостатності помірного та тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) лікування препаратом Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг та Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг протипоказано. Якщо під час застосування препарату у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без існуючих видимих ознак порушення функції нирок виникли лабораторні ознаки ниркової недостатності, застосування препарату необхідно припинити з можливістю відновлення лікування з меншою дозою або одним зі складових препаратів. Таким пацієнтам необхідно проводити моніторинг калію та креатиніну через 2 тижні від початку лікування та кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або з існуючим

порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів зі стенозом ниркової артерії.

Цей препарат не рекомендовано застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки

Пацієнти після трансплантації нирки.

Досвід щодо призначення периндоприлу тертбутиламіну пацієнтам після нещодавно перенесеної операції з трансплантації нирки відсутній.

Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів

Існує ризик різкого зниження артеріального тиску у пацієнтів з існуючим дефіцитом натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, що можуть виникнути при блюванні або діарейі.

Таким пацієнтам необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні значної артеріальної гіпотензії у пацієнта може бути потрібним внутрішньовенне введення 0,9 % розчину хлориду натрію. Тимчасова артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення об'єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування можна розпочати з нижчої дози або одним із компонентів препарату.

Рівень калію

Комбінація периндоприлу та індапаміду не виключає можливість виникнення гіпокаліємії, особливо у пацієнтів, хворих на цукровий діабет або у пацієнтів із нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого іншого препарату, що містить діуретик, слід проводити регулярний моніторинг рівня калію.

Пов'язані з периндоприлом

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ іноді з'являється сухий кашель – непродуктивний, стійкий і зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, має розглядатися як частина диференціального діагнозу кашлю. Якщо призначення інгібітору АПФ все ще є переважним, можна розглянути питання щодо продовження лікування.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у випадку серцевої недостатності, водного та електролітного дисбалансу)

Значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, особливо під час значного водного та електролітного дисбалансу (сувора дієта з обмеженням натрію або подовжене лікування діуретиками), спостерігалася у пацієнтів, артеріальний тиск яких спочатку був низьким, у випадках стенозу ниркових артерій, при серцевій недостатності із застійними явищами або цирозом з набряком та асцитом.

Таким чином, блокування цієї системи інгібітором АПФ може спричинити, особливо у момент першого введення та протягом перших 2 тижнів лікування, несподіване зниження артеріального тиску та/або підвищення рівнів креатиніну у плазмі крові, демонструючи функціональну ниркову недостатність. Іноді це може носити вигляд гострого нападу, хоча і рідко, та з різним періодом нападу.

У таких випадках лікування слід розпочинати з низької дози, а дозу підвищувати поступово.

Пацієнти літнього віку

Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівні калію. Початкову дозу слід скоригувати відповідно до реакції артеріального тиску, особливо у випадках водного та електролітного дисбалансу, з метою уникнення несподіваного виникнення артеріальної гіпотензії.

Пацієнти з наявним атеросклерозом

Ризик артеріальної гіпотензії існує у всіх пацієнтів, але особливу увагу слід приділяти пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю мозкового кровообігу для того, щоб лікування розпочинати з низької дози.

Реноваскулярна гіпертензія

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак інгібітори АПФ можуть бути прийнятними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на хірургічну корекцію, або якщо така операція неможлива.

Прийом препарату Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, не рекомендується пацієнтам з наявним стенозом ниркових артерій або з підозрою на нього.

Якщо Ко-Пренеса® призначена пацієнтам з наявним стенозом ниркових артерій або з підозрою на нього, лікування слід розпочинати у лікарні з низької дози та слід перевіряти функцію нирок та рівні калію, оскільки у деяких пацієнтів розвивалася функціональна ниркова недостатність, яка була оборотна при припиненні лікування.

Інші групи пацієнтів ризику

У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ступеня) або у пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (зі спонтанними тенденціями до підвищених рівнів калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зменшеною початковою дозою, тому препарат Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, не підходить як початкова доза. Не слід припиняти прийом бета-блокаторів гіперчутливим пацієнтам із коронарною недостатністю: до бета-блокатора слід додати інгібітор АПФ.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет

Пацієнтам хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або застосовують інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень цукру в крові під час перших місяців лікування інгібітором АПФ.

Расова приналежність

Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує АТ у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.

Хірургія/загальна анестезія

Інгібітори АПФ можуть спричинити артеріальну гіпотензію у разі анестезії, особливо коли анестетик, що вводиться, є препаратом з гіпотензивним потенціалом.

Таким чином, рекомендується, щоб лікування інгібіторами АПФ пролонгованої дії, такими як периндоприл, було припинено при можливості за день до хірургічного втручання.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія

Інгібітори АПФ необхідно застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів зі стенозом аортального клапана.

Печінкова недостатність

Лікування інгібітором АПФ іноді супроводжувалося появою синдрому, що розпочинався як холеостатична жовтяниця з прогресуванням до блискавичного некрозу печінки та (іноді) з летальним наслідком. Механізм такого синдрому не з'ясований. При появі жовтяниці або при значному підвищенні активності ферментів печінки необхідно припинити застосування інгібіторів АПФ та провести медичне спостереження та лікування.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік (понад 70 років), цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амilorид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм чи інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Застосування калієвих добавок, калійзберігаючих діуретиків або сольових замінників, у яких міститься калій, зокрема у пацієнтів з порушенням функції нирок, може призвести до значного збільшення калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. При необхідності проведення такого паралельного лікування слід регулярно визначати рівень калію у сироватці крові.

Пов'язані з індапамідом

Водний та електролітний баланс

Рівні натрію

Концентрацію натрію у плазмі крові необхідно визначати перед початком лікування та через рівні проміжки часу під час лікування. Всі діуретики можуть спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Оскільки зменшення концентрації натрію у плазмі крові спочатку може бути безсимптомним, необхідним є регулярний моніторинг. У пацієнтів літнього віку та хворих на цироз печінки визначення концентрації натрію у плазмі крові потрібно здійснювати частіше.

Рівні калію

Головним ризиком лікування тіазидами та тіазидними діуретиками є зниження концентрації калію та гіпокаліємія. У пацієнтів, які погано харчуються та/або приймають одразу кілька препаратів, у пацієнтів літнього віку, у хворих на цироз печінки і асцит, з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю необхідно попередити появу гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л).

У таких пацієнтів гіпокаліємія збільшує кардіотоксичність препаратів дигіталісу і ризик появи аритмій. Пацієнти з подовженим інтервалом QT також знаходяться під певним ризиком, коли причина може бути або спадкова, або ятрогенна. Гіпокаліємія (а також брадикардія) таким чином є фактором, що сприяє розвитку небезпечних аритмій, зокрема поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует», іноді з летальним наслідком.

У всіх випадках таким хворим потрібно частіше контролювати рівень калію у плазмі крові. Перше вимірювання концентрації калію у плазмі крові слід провести протягом першого тижня після початку лікування.

При виявленні низьких рівнів калію слід провести коригування дозування

Рівні кальцію

Тіазидні і споріднені діуретики можуть зменшувати виведення кальцію із сечею і спричиняти незначне транзиторне збільшення концентрації кальцію у плазмі крові. Стіяка гіперкальціємія може бути озумовлена наявністю гіперпаратиреозу. Тому лікування діуретиком слід припинити до перевірки функції паращитовидної залози.

Глюкоза в крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема при гіпокаліємії

Сечова кислота

У пацієнтів з гіперурикемією може спостерігатися тенденція до нападів подагри

Функція нирок та діуретики

Тіазидні і споріднені діуретики ефективніші при нормальній функції нирок або при незначному її порушенні (рівень креатиніну у плазмі крові дорослих нижче 25 мг/л або 220 мкмоль/л).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну в плазмі крові слід коригувати відносно віку, маси тіла та статі, відповідно до формули Кокрофта:

$cl_{cr} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / 0,814 \times \text{рівень креатиніну у плазмі крові}$,

де: вік виражений у роках, маса тіла – у кілограмах, рівень креатиніну у плазмі крові – в мікромоль/літр.

Ця формула підходить для чоловіків літнього віку та має бути адаптована для жінок шляхом помноження результату на 0,85.

Гіповолеємія, що виникає на початку лікування через втрату води і натрію внаслідок застосування діуретика, може спричиняти зниження клубочкової фільтрації. Це може призвести до збільшення рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові. У пацієнтів з нормальною функцією нирок така транзиторна функціональна ниркова недостатність зникає без будь-яких наслідків, але при вже існуючій нирковій недостатності вона може погіршити стан.

Спортсмени

Спортсменам слід враховувати, що цей препарат містить активну речовину (індапамід), що може спричиняти позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Допоміжні речовини

Через наявність у складі препарату лактози даний лікарський засіб не слід призначати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази, порушенням всмоктування глюкози та/або галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити та у разі необхідності призначити альтернативну терапію.

Період годування груддю

Застосування препарату у період годування груддю протипоказане через наявність даних щодо проникнення індапаміду у грудне молоко. Немає даних щодо проникнення периндоприлу у грудне молоко

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спільні для периндоприлу, індапаміду та Ко-Пренеси®

Ні дві активні речовини, ні комбінація безпосередньо не впливають на пильність, але у деяких пацієнтів можуть виникнути індивідуальні реакції, пов'язані з низьким артеріальним тиском, особливо на початку лікування або в поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами]

У результаті здатність керувати автомобілем або працювати іншими технічними засобами може погіршитися

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг

Звичайна доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг, на добу у вигляді одноразового дозування, яку бажано прийняти вранці перед прийомом їжі. Якщо артеріальний тиск не регулюється протягом одного місяця лікування, дозу можна подвоїти.

Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг

Таблетки Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, показані пацієнтам, у яких артеріальний тиск відповідно не регулюється монотерапією лише периндоприлом.

Звичайна доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, на добу у вигляді одноразового дозування, яку бажано прийняти вранці перед прийомом їжі.

При можливості рекомендується індивідуальне титрування дози за компонентами. Таблетку Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг, слід призначати, коли артеріальний тиск відповідно не регулюється таблетками Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг (коли це припустимо).

У разі наявності клінічних показань приймається рішення про безпосередній перехід від монотерапії периндоприлом до прийому таблеток Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг.

Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг

Таблетки Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, показані для лікування артеріальної гіпертензії як заміна у пацієнтів, які вже приймають периндоприл та індапамід паралельно у таких самих дозах.

Звичайна доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг, на добу у вигляді одноразового дозування, яку бажано прийняти вранці перед прийомом їжі.

Максимальна добова доза становить 1 таблетку Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг.

Пацієнти літнього віку

Ко-Пренеса®, 2 мг/0,625 мг

Лікування слід розпочинати зі звичайної дози – 1 таблетка Ко-Пренеса® 2 мг/0,625 мг, на добу.

Ко-Пренеса®, 4 мг/1,25 мг

Лікування слід розпочинати відповідно до реакції артеріального тиску та функції нирок.

Ко-Пренеса®, 8 мг/2,5 мг

Пацієнтам літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові слід коригувати відповідно до віку, маси тіла та статі. Якщо функція нирок у нормі, пацієнтам літнього віку можна призначати лікування відповідно до реакції артеріального тиску.

Пацієнти з порушенням функції нирок

При нирковій недостатності помірного та тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) лікування препаратом протипоказане.

Пацієнти з порушенням функції печінки

При тяжких порушеннях функції печінки лікування протипоказано.

Пацієнтам із помірними порушеннями функцій печінки коригування дозування не потрібне

Діти.

Препарат не рекомендовано застосовувати для лікування дітей через недостатню кількість даних щодо безпеки та ефективності для цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Можливе виникнення наступних симптомів: артеріальна гіпотензія, нудота, блювання, судоми, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості, олігурія аж до анурії (внаслідок гіповолемії). Порушення водно-електролітного балансу (низькі рівні натрію, низькі рівні калію)

Лікування. Першою допомогою є швидке виведення препарату з організму шляхом промивання шлунка та /або прийому активованого вугілля з наступним відновленням водно-електролітного балансу в медичній установі. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення з низьким узголів'ям. Рекомендоване лікування слід проводити внутрішньовенним введенням 0,9 % розчину натрію хлориду або застосовувати будь-який інший метод волемічного збільшення. Периндоприл можна видалити із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно встановити постійний моніторинг за основними показниками життєдіяльності, концентрацією електролітів та креатиніну у сироватці крові.

Побічні реакції.

Наступні побічні ефекти, що можуть з'явитися під час лікування, класифіковані за наступною частотою: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), включаючи поодинокі повідомлення.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко поширені: ромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія

Про анемію повідомлялося під час лікування інгібіторами АПФ за особливих обставин (у пацієнтів з пересаженою ниркою, у пацієнтів, які проходили сеанси гемодіалізу).

З боку психіки.

Непоширені: порушення настрою або сну.

З боку нервової системи.

Поширені: юловний біль, вертиго, запаморочення, парестезія.

Дуже рідко поширені: непритомність, сплутаність свідомості.

З боку органів зору.

Поширені: порушення зору.

З боку органів слуху.

Поширені: шум у вухах.

З боку судинної системи

Поширені: ортостатична або артеріальна гіпотензія.

Дуже рідкісні інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома: васкуліт.

З боку серцевої системи

Дуже рідко поширені: ритмія, включаючи брадикардію, тріпотіння передсердь, стенокардія та інфаркт міокарда внаслідок раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику, шлуночкова тахікардія типу «пірует», яка може бути летальною.

З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння

Поширені: про сухий кашель повідомлялося при застосуванні інгібіторів АПФ. Він характеризується своєю стійкістю та зникає при припиненні лікування. При появі цього симптому слід враховувати причину прийому ліків;

задишка.

Непоширені: бронхоспазм.

Дуже рідко поширені: еозинофільна пневмонія, риніт.

З боку травного тракту

Поширені: запор, сухість у роті, нудота, епігастральний біль, абдомінальний біль, розлади смаку, блювання, диспепсія, діарея.

Дуже рідко поширені: панкреатит.

З боку печінки та жовчного міхура.

Дуже рідко поширені: цитолітичний або холестатичний гепатит.

Поодинокі повідомлення: у випадку печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Поширені: вербіж, висипання, макулопапульозні висипання.

Непоширені: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, голосової щілини, гортані, кропив'янка;

реакції підвищеної чутливості, головним чином дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до цього; алергічні та астматичні реакції; пурпура;

можливе погіршення вже існуючого гострого дисемінованого червоного вовчака.

Дуже рідко поширені: юліморфна еритема, токсичний некроліз епідермісу, синдром Стівенса-Джонсона.

Повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості.

З боку скелетно-м'язового апарату, сполучної та кісткової тканин.

Поширені: м'язові судоми.

З боку нирок і сечового міхура.

Непоширені: ниркова недостатність.

Дуже рідко поширені: гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Непоширені: імпотенція

Загальні порушення

Поширені: астенія.

Непоширені: підвищене потовиділення.

За дослідженнями

Зниження рівня калію з гіпокаліємією, особливо у певних груп пацієнтів з підвищеним ризиком; гіпонатріємія з гіповолемією, що спричиняють зневоднення та ортостатичну гіпотонію; артеріальна гіпотензія; збільшення сечової кислоти у плазмі крові та глюкози в крові протягом лікування.

Незначне збільшення сечовини та креатиніну у плазмі крові, реверсивне після припинення застосування препарату. Це найчастіше відбувається у пацієнтів зі стенозом артерій нирок, артеріальною гіпертензією, які приймають діуретики, нирковою недостатністю.

Збільшення рівня калію зазвичай тимчасове.

Рідко поширені: підвищення рівня кальцію у плазмі крові.

Частота невідома: подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня печінкових ферментів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6, або 9 блістерів у картонній коробці.

По 15 таблеток у блістері; по 2 або 4, або 6 блістерів у картонній коробці

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjenska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.