

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий при
Министерстве здравоохранения
Кыргызской Республики
Кысанов Т.А.
« 31 » декабря 2024 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стопресс, 4 мг, таблетки

Стопресс, 8 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: периндоприл с терт-бутиламином.

Стопресс, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг периндоприла с терт-бутиламином, что эквивалентно 3,34 мг периндоприла.

Стопресс, 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 8 мг периндоприла с терт-бутиламином, что эквивалентно 6,67 мг периндоприла.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Стопресс, 4 мг, таблетки

Таблетки белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с разделительной риской на обеих сторонах.

Стопресс, 8 мг, таблетки

Таблетки белого цвета, круглые, плоские.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Артериальная гипертензия

Лечение гипертензии.

Сердечная недостаточность

Лечение клинически выраженной сердечной недостаточности.

Ишемическая болезнь сердца, стабильное течение

Снижение риска сердечных явлений у пациентов с данными анамнеза об инфаркте миокарда и/или перенесших операцию по реваскуляризации миокарда.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально с учетом профиля пациента (см. раздел 4.4) и ответа со стороны артериального давления.

Гипертензия

Периндоприл можно использовать в виде монотерапии или в комбинации с гипотензивными препаратами других классов (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг один раз в сутки утром.

У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в особенности, с реноваскулярной гипертензией, снижением объема циркулирующей крови и/или дефицитом электролитов, декомпенсацией сердечной деятельности или тяжелой гипертензией) после приема начальной дозы препарата может развиваться избыточное снижение артериального давления. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 2 мг, а начинать лечение следует под медицинским наблюдением.

После одного месяца лечения дозу можно увеличить до 8 мг один раз в сутки.

После начала лечения периндоприлом может развиваться клинически выраженная гипотензия, вероятность которой выше у пациентов, получающих сопутствующее лечение диуретиками. Таким пациентам рекомендуется принимать препарат с осторожностью в связи с возможным снижением объема циркулирующей крови и/или дефицитом электролитов.

По возможности диуретики следует отменить за 2-3 дня до начала лечения периндоприлом (см. раздел 4.4).

У пациентов с гипертензией, которым невозможно отменить диуретики, лечение периндоприлом следует начинать с дозы 2 мг. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Последующие дозы периндоприла следует корректировать в соответствии с ответом со стороны артериального давления. При необходимости лечение диуретиками можно возобновить.

У пожилых пациентов лечение следует начинать с дозы 2 мг, которую по прошествии месяца можно увеличить до 4 мг, а затем при необходимости и до 8 мг, в зависимости от функции почек (см. таблицу ниже).

Клинически выраженная сердечная недостаточность

Периндоприл нередко сочетают с назначением диуретиков, не сберегающих калий, и/или дигоксином и/или бета-блокаторами; в подобных случаях препарат следует принимать под тщательным медицинским контролем в рекомендованной начальной дозе 2 мг утром. При хорошей переносимости по прошествии не менее 2 недель эту дозу можно увеличить на 2 мг до 4 мг один раз в сутки. Подбор дозы должен основываться на клиническом ответе конкретного пациента.

При тяжелой сердечной недостаточности и у прочих пациентов из групп высокого риска (у пациентов с нарушением функции почек и тенденцией к электролитным нарушениям, при сопутствующем приеме диуретиков и/или вазодилататоров) лечение следует начинать под тщательным наблюдением врача (см. раздел 4.4).

До начала лечения периндоприлом у пациентов с высоким риском развития клинически выраженной гипотензии (т.е. у пациентов с потерей электролитов с/без гипонатриемии, с гиповолемией или у пациентов с сопутствующей активной терапией диуретиками) следует по

возможности скорректировать эти состояния. До и во время лечения периндоприлом следует контролировать артериальное давление, функцию почек и сывороточный уровень калия (см. раздел 4.4).

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Периндоприл следует назначать в дозе 4 мг один раз в сутки на протяжении двух недель, затем увеличивать дозу до 8 мг один раз в сутки (в зависимости от функции почек и при условии хорошей переносимости дозы 4 мг).

Пожилым пациентам следует назначать препарат в дозе 2 мг один раз в сутки на протяжении одной недели, затем в дозе 4 мг один раз в сутки на протяжении следующей недели перед повышением дозы до 8 мг один раз в сутки в зависимости от функции почек (см. таблицу 1 «Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек»). Дозу следует повышать лишь в случае, если предыдущая более низкая доза переносилась хорошо.

Особые группы пациентов:

Пациенты с нарушением функции почек

Как представлено в таблице 1 ниже, расчет дозы у пациентов с нарушением функции почек должен основываться на клиренсе креатинина:

Таблица 1: коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендованная доза
$Cl_{CR} \geq 60$	4 мг в сутки
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 мг в сутки
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 мг через день
Пациенты на гемодиализе*, $Cl_{CR} < 15$	2 мг в день выполнения диализа

* Клиренс периндоприлата при диализе составляет 70 мл/мин.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать эту дозу после сеанса гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения периндоприла у детей и подростков (< 18 лет) не установлены.

Данные, имеющиеся на настоящий момент, описаны в разделе 5.1, однако невозможно представить каких-либо рекомендаций по назначению препарата в этом случае.

По этой причине применение препарата у детей и подростков не рекомендуется.

Способ применения

Для приема внутрь.

Рекомендуется принимать периндоприл один раз в сутки по утрам, до приема пищи.

Дозу следует подбирать индивидуально с учетом профиля пациента и ответа со стороны артериального давления.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к периндоприлу, к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или любому другому ингибитору АПФ;
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предшествующим лечением ингибиторами АПФ (см. раздел 4.4);

- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- Одновременное применение препарата Стопресс и препаратов содержащих алискирен противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1);
- Одновременное применение с терапией сакубитрилом/валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения препаратом Стопресс необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. также разделы 4.4 и 4.5);
- Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5);
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Если эпизод нестабильной стенокардии (выраженный или нет) развивается во время первого месяца лечения периндоприлом, перед продолжением лечения следует тщательно оценить соотношение пользы и риска.

Гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать снижение артериального давления. У пациентов с неосложненной гипертензией клинически выраженная гипотензия наблюдается редко; она чаще наблюдается у пациентов с гиповолемией, т.е. получающих диуретики, ограничивающих потребление соли с пищей, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с диареей или рвотой или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью с/без сопутствующей почечной недостаточности наблюдалась клинически выраженная гипотензия. Наиболее вероятно данное состояние может возникать у пациентов с более выраженной сердечной недостаточностью, при которой применяются высокие дозы петлевых диуретиков, гипонатриемия или нарушение функции почек. Пациенты с повышенным риском развития клинически выраженной гипотензии нуждаются в тщательном наблюдении при начале терапии и при коррекции дозы (см. разделы 4.2 и 4.8). Аналогичные рекомендации относятся к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может приводить к развитию инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

При развитии гипотензии пациента следует положить на спину и, при необходимости, начать внутривенное введение 0,9%-го раствора натрия хлорида (9 мг/мл). Преходящий гипотензивный ответ не является противопоказанием к продолжению лечения, которое обычно можно без осложнений возобновить после повышения артериального давления в связи с увеличением ОЦК.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным артериальным давлением лечение периндоприлом может приводить к дополнительному снижению системного артериального давления.

Этот эффект ожидаем и обычно не является причиной прекращения лечения. В случае клинически выраженной гипотензии может потребоваться снижение дозы или прекращение лечения периндоприлом.

Стеноз аортального и митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия

По аналогии с другими ингибиторами АПФ, периндоприл следует с осторожностью применять у пациентов со стенозом митрального клапана и стенозом выносящего тракта левого желудочка, например, с аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией.

Пациенты с нарушением функции почек

В случаях нарушения функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) исходную дозу периндоприла следует корректировать в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. раздел 4.2) и в зависимости от ответа пациента на лечение. Обычно у таких пациентов проводится регулярный мониторинг уровня калия и креатинина (см. раздел 4.8).

У пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью развитие гипотензии после начала лечения ингибиторами АПФ может приводить к некоторому ухудшению функции почек. В подобных ситуациях была описана острая почечная недостаточность, которая обычно носила необратимый характер.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, которые получали лечение ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины крови и креатинина сыворотки, которое обычно носило обратимый характер после прекращения лечения. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. В случае реноваскулярной гипертензии существует повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским контролем в низких дозах с последующим осторожным титрованием дозы. Поскольку лечение диуретиками может являться способствующим фактором развития описанных выше явлений, в первые недели лечения периндоприлом диуретики следует отменить и контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с гипертензией и отсутствием явных признаков предшествующего сосудистого поражения почек наблюдалось повышение уровня мочевины крови и креатинина сыворотки, которое обычно носило легкий и преходящий характер, особенно при сопутствующем приеме периндоприла с диуретиками. Эти проявления с большей вероятностью развиваются у пациентов с предшествующим нарушением функции почек. Может потребоваться снижение дозы и/или прекращение лечения диуретиком и/или периндоприлом.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на диализе с применением высокопоточных мембран и получающих сопутствующее лечение ингибитором АПФ, наблюдались анафилактикоидные реакции. У таких пациентов следует рассмотреть применение иного типа диализирующей мембраны или гипотензивного препарата иного класса.

Трансплантация почки

Опыт применения периндоприла у пациентов с недавно проведенной трансплантацией почек отсутствует.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АПФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3).

Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями концентрации креатинина в сыворотке, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

В редких случаях у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл, может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8). Это явление может развиваться в любой момент во время лечения.

В подобных случаях лечение периндоприлом следует немедленно прекратить и начать соответствующий мониторинг состояния, который продолжают до полного разрешения симптомов. В тех случаях, когда отек был ограничен лицом и губами, явление обычно разрешалось без лечения, хотя для облегчения симптомов применялись антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, проявляющийся отеком гортани может привести к смертельному исходу. В случае отека языка, голосовых складок и гортани с высокой вероятностью обструкции дыхательных путей следует немедленно назначить неотложную терапию. Терапия может включать введение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и стойкого разрешения симптоматики.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с лечением ингибиторами АПФ, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека на фоне лечения ингибиторами АПФ (см. раздел 4.3).

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, описано развитие ангионевротического отека кишечника. У таких пациентов наблюдались боли в животе (с или без тошноты или рвоты); в некоторых случаях не отмечено предшествующего ангионевротического отека лица, а уровни С-1 эстеразы были в пределах нормы. Ангионевротический отек диагностировали путем КТ-сканирования брюшной полости, УЗИ или во время хирургического вмешательства, при этом симптомы разрешались после прекращения лечения ингибиторами АПФ. Ангионевротический отек кишечника следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, у которых наблюдаются боли в животе.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3).

Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом должно пройти не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АПФ.

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстран-сульфатом, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Этих реакций удавалось избежать путем временного прекращения лечения ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Отмечались отдельные сообщения об устойчивых угрожающих жизни анафилактоидных реакциях у пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ во время проведения десенсибилизации к яду перепончатокрылых (пчелы, осы). У некоторых пациентов этих реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибитора АПФ, но они вновь наступали в случае неосторожного приема препарата.

Печеночная недостаточность

В редких случаях лечение ингибиторами АПФ сопровождается синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует с развитием фульминантного некроза печени, а иногда и смертельного исхода. Механизм развития этого синдрома неизвестен. Если на фоне лечения ингибиторами АПФ развиваются желтуха или существенное повышение уровня ферментов печени, ингибитор АПФ следует отменить, а также проводить последующее медицинское наблюдение (см. раздел 4.8).

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, наблюдалось развитие нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и без прочих осложняющих факторов нейтропения развивается редко.

Периндоприл следует очень осторожно применять у пациентов с коллагенозами, на фоне иммунодепрессантной терапии, лечения аллопуринолом или прокаинамидом, либо при сочетании этих осложняющих факторов, особенно в случае предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развиваются серьезные инфекции, которые в ряде случаев не отвечают на активную антибактериальную терапию. При назначении таким пациентам периндоприла рекомендуется периодический мониторинг уровня лейкоцитов. Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., боль в горле, лихорадка).

Раса

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас.

По аналогии с прочими ингибиторами АПФ, периндоприл менее эффективно снижает артериальное давление у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас; возможным объяснением служит более частое сниженное содержание ренина в популяции представителей негроидной расы с гипертензией.

Кашель

При лечении ингибиторами АПФ наблюдается кашель. Характерен непродуктивный стойкий кашель, который разрешается после прекращения лечения. При проведении дифференциальной диагностики кашля следует учитывать кашель, вызванный ингибитором АПФ.

Хирургические вмешательства/анестезия

При проведении крупных хирургических вмешательств или во время анестезии с применением препаратов, которые приводят к развитию гипотензии, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за день до хирургического вмешательства. При развитии гипотензии, связанной с этим механизмом, ее можно корректировать путем увеличения объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (>70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, такие как обезвоживание, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз, сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (напр., спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение калия в сыворотке (например, гепарина, ко-тримоксазола, также известного как триметоприм/сульфаметоксазол); и особенно антагонистов альдостерона или блокаторов ангиотензиновых рецепторов.

Прием калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушенной функцией почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезную аритмию, иногда с летальным исходом. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Если сопутствующее назначение периндоприла или вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием должен проводиться с осторожностью и при регулярном мониторинге уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные антидиабетические препараты или инсулин, на протяжении первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать уровень гликемии (см. раздел 4.5).

Литий

Применять препараты лития и периндоприл в комбинации обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители соли

Применять в комбинации периндоприл и калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители соли обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы 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, ее следует проводить только под контролем специалиста, а также с частым тщательным мониторингом функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

У пациентов с диабетической нефропатией ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно.

Первичный гиперальдостеронизм

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное гипотензивное лечение, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Как только факт беременности подтвердился, прием ингибитора АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения (см. разделы 4.3 и 4.6).

Натрий

Препарат Стопресс содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с помощью комбинации ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с терапией единственным блокатором системы РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Интервал между

приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4). Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, индуцирующие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемию может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих периндоприл. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (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 периндоприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Сочетанное применение противопоказано (см. раздел 4.3):

Алискирен:

У пациентов с диабетом или пациентов с нарушением функции почек риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и сердечно-сосудистых осложнений и смертности увеличивается.

Экстракорпоральные процедуры

Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (например, полиакрилонитрильных мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактических реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного препарата.

Сочетанное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4):

Алискирен:

У пациентов из других групп помимо диабета или нарушений функции почек риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и сердечно-сосудистых осложнений и смертности увеличивается.

Одновременное лечение ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина:

Согласно литературным данным, у пациентов с диагностированным атеросклерозом, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом или поражением органов-мишеней одновременное лечение ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина связано с более высокой частотой гипотензии, обмороков, гиперкалиемии, а также ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с применением одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Применение двойной блокады (например, добавление ингибитора АПФ к антагонисту рецепторов ангиотензина II) следует ограничить и применять только в отдельных случаях на фоне проведения тщательного мониторинга функции почек, уровней калия и артериального давления.

Эстрамустин:

Риск увеличения частоты нежелательных эффектов, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Калийсберегающие диуретики (напр., триамтерен, амилорид), соли калия:

Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при наличии нарушения функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Сочетание периндоприла с указанными выше препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если показано одновременное применение этих препаратов, их следует применять с осторожностью на фоне регулярного контроля уровня калия в сыворотке. Информацию по применению спиронолактона при сердечной недостаточности см. ниже.

Препараты лития:

При сопутствующем применении препаратов лития с ингибиторами АПФ было отмечено обратимое увеличение сывороточной концентрации лития и увеличение токсичности. Сочетанное применение периндоприла с препаратами лития не рекомендуется, однако при необходимости применения такой комбинации следует проводить тщательный мониторинг сывороточного уровня лития (см. раздел 4.4).

Сопутствующее лечение, требующее особого внимания

Противодиабетические препараты (пероральные гипогликемические препараты и инсулин):

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов (инсулинов, пероральных гипогликемических препаратов) может вызвать усиление гипогликемического эффекта с риском развития гипогликемии.

Было показано, что это явление с большей вероятностью развивается во время первых недель комбинированного лечения у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен:

Усиление антигипертензивного эффекта. При необходимости следует проводить мониторинг артериального давления и адаптировать дозы антигипертензивных препаратов.

Диуретики, не сберегающие калий:

На фоне лечения диуретиками, особенно у пациентов с потерей электролитов и/или гиповолемией, после начала лечения ингибитором АПФ может развиваться избыточное снижение артериального давления. Вероятность развития гипотензивных эффектов может быть снижена за счет прекращения терапии диуретиками, увеличения ОЦК или приема соли до начала лечения низкими и постепенно увеличивающимися дозами периндоприла.

При артериальной гипертензии, когда предшествующая терапия диуретиками может привести к потере электролитов/гиповолемии, диуретик следует отменить до начала лечения ингибитором АПФ, и в этом случае диуретик, не сберегающий калий может быть назначен вновь, или следует начать лечение ингибитором АПФ в низкой дозе с постепенным увеличением.

При застойной сердечной недостаточности, по поводу которой применяются диуретики, лечение ингибитором АПФ следует начинать в очень низких дозах, возможно после снижения дозы одновременно применяемого диуретика, не сберегающего калий.

У таких пациентов следует наблюдать за функцией почек (уровни креатинина) во время первых нескольких недель терапии ингибитором АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон):

При применении эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибиторов АПФ.

При лечении сердечной недостаточности II-IV классов (NYHA) с фракцией выброса < 40%, по поводу которой ранее применялись ингибиторы АПФ и петлевые диуретики, имеется риск гиперкалиемии, которая может привести к летальному исходу, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по применению этой комбинации.

Перед началом применения этой комбинации следует убедиться в отсутствии у пациента гиперкалиемии и нарушения функции почек.

В течение первого месяца лечения рекомендуется тщательный мониторинг уровня калия и креатинина в крови, один раз в неделю в начале и ежемесячно в последующем.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥ 3 г/сут:

При одновременном применении ингибиторов АПФ и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ацетилсалициловая кислота в рамках противовоспалительной терапии, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может отмечаться ослабление антигипертензивного действия. Одновременное применение антагонистов АПФ и НПВП может быть причиной повышенного риска ухудшения функции почек, в том числе острой почечной недостаточности, и повышения уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющимися нарушениями функции почек. Комбинированное лечение следует проводить с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует обеспечивать адекватную гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированного лечения, а также и периодически в дальнейшем.

Сопутствующее лечение, требующее определенного внимания

Антигипертензивные препараты и вазодилататоры:

Сопутствующее применение этих препаратов может усилить гипотензивное действие периндоприла. Одновременный прием нитроглицерина и иных нитратов либо прочих вазодилататоров может дополнительно снижать артериальное давление.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты/анестетики:

Одновременное применение с ингибиторами АПФ некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических препаратов может приводить к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики:

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

Препараты золота:

Нитритоидные реакции (симптомы включают гиперемия лица, тошноту, рвоту, и гипотензию) редко отмечались у пациентов, получающих лечение инъекционными формами препаратов золота (натрия ауротиомалат) с сопутствующей терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного эффекта ингибиторов АПФ в первом триместре беременности были неубедительными; однако нельзя исключить небольшое увеличение риска.

Если продолжение терапии ингибитором АПФ не является необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на другие варианты антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности применения во время беременности. В случае диагностики беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить в связи с риском фетотоксичности, и следует начать иное соответствующее лечение.

Известно, что лечение ингибиторами АПФ во время второго и третьего триместров сопровождается фетотоксичностью у человека (снижение функции почек, маловодие, задержка оксификации черепа), а также токсичностью в отношении новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). В случае лечения ингибитором АПФ во втором триместре беременности рекомендуется проводить ультразвуковое исследование функции почек и черепа плода. Дети, чьи матери во время беременности принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться на предмет развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

В связи с отсутствием информации о применении препарата Стопресс во время грудного вскармливания, назначать препарат Стопресс в этот период не рекомендуется. Предпочтение отдается альтернативному лечению с более изученным профилем безопасности в период кормления грудью, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Влияние на репродуктивную функцию или развитие плода отмечено не было.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Периндоприл не оказывает прямого влияния на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами, однако в отдельных случаях могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при добавлении другого антигипертензивного препарата.

В результате может нарушаться способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные эффекты

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ: наиболее частые нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и во время приема периндоприла, включают: головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, извращение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.

Табличный перечень нежелательных реакций

Во время клинических исследований и/или пострегистрационного применения периндоприла были отмечены представленные ниже нежелательные реакции, которые распределялись по частоте следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кровотворной лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко
	Уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита	Очень редко
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом G-6PDH (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	Редко
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	Нечасто*
Нарушения со стороны психики	Депрессия	Нечасто*
	Перепады настроения	Нечасто
	Нарушения сна	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Парестезия	Часто
	Вертиго	Часто
	Сонливость	Нечасто*
	Синкопа	Нечасто*
	Спутанность сознания	Очень редко
	Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Звон в ушах	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*
	Тахикардия	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4).	Очень редко
	Аритмия	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Васкулит	Нечасто*
	Приливы	Редко*
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Синдром Рейно	Неизвестно
	Кашель	Часто
	Одышка	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Бронхоспазм	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	Очень редко
	Ринит	Очень редко
	Боль в животе	Часто
	Запор	Часто
	Диарея	Часто
	Искажение вкусового восприятия	Часто
	Диспепсия	Часто
	Тошнота	Часто
Рвота	Часто	
Нарушения со стороны печени и желчного пузыря	Сухость во рту	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко
	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4).	Очень редко

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто
	Сыпь	Часто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто
	Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.4)	Нечасто
	Реакции светочувствительности	Нечасто*
	Пемфигоид	Нечасто*
	Обострение псориаза	Редко*
	Гипергидроз	Нечасто
	Многоформная эритема	Очень редко
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей	Мышечные спазмы	Часто
	Артралгия	Нечасто*
	Миалгия	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Редко*
	Анурия/олигурия	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и груди	Эректильная дисфункция	Нечасто
Расстройства общего характера и в месте введения препарата	Астения	Часто
	Боль в груди	Нечасто*
	Недомогание	Нечасто*
	Периферические отеки	Нечасто*
	Лихорадка	Нечасто*
Лабораторные исследования	Увеличение уровня мочевины в крови	Нечасто*
	Увеличение уровня креатинина в крови	Нечасто*
	Увеличение уровня билирубина в крови	Редко
	Повышение уровней печеночных ферментов	Редко
Травмы, отравления и осложнения	Падения	Нечасто*

* Частота рассчитывается по данным клинических испытаний для нежелательных реакций, выявленных в спонтанных сообщениях.

Клинические испытания

В ходе рандомизированного периода исследования EUROPA собирались только сообщения о серьезных нежелательных реакциях. Серьезные нежелательные реакции наступили у небольшого количества пациентов: у 16 (0,3%) из 6122 пациентов, распределенных на прием периндоприла, и у 12 (0,2%) из 6107 пациентов, распределенных на прием плацебо. Из пациентов, получавших периндоприл, у 6 была отмечена гипотензия, у 3 – ангионевротический отек и у 1 – внезапная остановка сердца. По причине кашля, гипотензии или другой непереносимости из исследования вышло больше пациентов в группе лечения периндоприлом (6,0%, n=366), чем в группе плацебо (2,1%, n=129).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при МЗ КР

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, 25

Тел: +996 (312) 21-92-88,

Телефон «Горячей линии» 008 800 26 26

Тел. факс: +996 (312) 21-05-08

Адрес электронной почты: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg/>

4.9 Передозировка

Данные о передозировке препарата у человека ограничены. Симптомы передозировки ингибиторов АПФ могут включать гипотензию, шок, электролитные нарушения, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, сердцебиение, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Рекомендованное лечение передозировки включает внутривенное введение 0,9%-го раствора натрия хлорида (9 мг/мл). При развитии гипотензии пациента следует поместить в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. По возможности следует рассмотреть проведение инфузии ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Периндоприл может выводиться из системного кровотока при помощи гемодиализа (см. раздел 4.4). При развитии брадикардии, устойчивой к терапии, показано установление водителя ритма. Следует непрерывно контролировать показатели жизненно важных функций, сывороточный уровень электролитов и креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, воздействующие на ренин-ангиотензивную систему. Ингибиторы АПФ.

Код АТХ: С09АА04.

Механизм действия

Периндоприл – это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертирующий фермент, АПФ). Конвертирующий фермент или киназа – это экзопептидаза, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад сосудорасширяющего брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению ангиотензина II в плазме, что ведет к повышению активности ренина в плазме (за счет ингибирования негативной обратной связи высвобождения ренина) и снижению выделения альдостерона. Так как АПФ блокирует активность брадикинина, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы (а также к активизации системы простагландина).

Возможно, что данный механизм способствует наступлению гипотензивного действия ингибиторов АПФ и частично вызывает некоторые из нежелательных реакций (например, кашель).

Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты не показали *in vitro* способности ингибировать действие АПФ.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: легкой, средней и тяжелой; снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа на спине, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Как следствие, увеличивается периферический кровоток, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, в то время как уровень клубочковой фильтрации обычно остается без изменений.

Максимальная гипотензивная активность достигается через 4-6 часов после приема однократной дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов: эффект при минимальной активности препарата составляет приблизительно 87-100 % от эффекта при максимальной активности.

Снижение артериального давления наступает быстро. У пациентов, восприимчивых к лечению, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Подтверждено, что у человека периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение потока/просвета малых артерий.

Комбинация ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком приводит к аддитивному синергизму. Комбинация ингибитора АПФ с тиазидным препаратом также снижает риск гипокалиемии, возникающей при приеме диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл уменьшает работу сердца, снижая пред- и постнагрузку.

Применение препарата у пациентов с сердечной недостаточностью показало, что:

- снижается давление наполнения левого и правого желудочков,
- снижается общее периферическое сопротивление сосудов,
- увеличивается сердечный выброс и нормализуется сердечный индекс.

В сравнительных исследованиях не было отмечено существенное снижение артериального давления при первом назначении периндоприла аргинина в дозе 2,5 мг пациентам с легкой и умеренной сердечной недостаточностью по сравнению с группой плацебо.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца

Исследование EUROPA продолжалось 4 года, это было многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование с плацебо-контролем.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12218) пациентов старше 18 лет прошли рандомизацию для приема периндоприла терт-бутиламина 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) (n=6110) или плацебо (n=6108).

У популяции исследования была установленная ишемическая болезнь сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90% пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарной артерии. Большинство пациентов получали исследуемый препарат дополнительно к традиционно принятой терапии, включая ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-блокаторы.

Основным критерием эффективности была композитная сумма сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией. Лечение периндоприлом терт-бутиламином 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) при приеме один раз в день приводило к абсолютному значимому снижению первичной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска на 20 %, ДИ 95% [9,4; 28,6]) – p<0.001).

У пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, достигалось абсолютное снижение на 2,2%, что соответствует снижению относительного риска (COR) на 22,4% (ДИ 95% [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) по первичной конечной точке по сравнению с плацебо.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность периндоприла у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

В открытом не сравнительном клиническом исследовании у 62 пациентов с гипертензией в возрасте от 2 до 15 лет со скоростью клубочковой фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м² пациенты получали периндоприл в средней дозе 0,07 мг/кг. Доза назначалась индивидуально в соответствии с особенностями пациента и ответом артериального давления, при этом максимальная доза составляла 0,135 мг/кг/день.

59 пациентов завершили период продолжительностью три месяца, и 36 пациентов завершили расширенный период исследования, т. е. наблюдались не менее 24 месяцев (средняя продолжительность исследования: 44 месяца).

Артериальное систолическое и диастолическое давление оставалось стабильным с момента включения в исследование и до последнего обследования у пациентов, которые ранее получали лечение другими антигипертензивными препаратами, и снижалось у пациентов, ранее не получавших лечение.

Более 75% детей при последнем обследовании имели артериальное систолическое и диастолическое давление ниже 95-го перцентиля.

Показатели безопасности соответствовали известному профилю безопасности для периндоприла.

Данные клинического исследования по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (исследование ONTARGET (продолжающееся исследование телмисартана в качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом с глобальной конечной точкой) и исследование VA NEPHRON-D (исследование нефропатии при диабете у пациентов Управления по делам ветеранов)) изучали применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET представляло собой исследование, проводившееся у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний либо сахарного диабета 2 типа, сопровождавшегося признаками ишемического поражения органов. Исследование VA NEPHRON-D — это исследование, проводившееся у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не было выявлено значимого положительного эффекта на почечные и/или сердечно-сосудистые результаты и смертность, но при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии в сравнении с монотерапией.

Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

По этой причине ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует использовать в комбинации у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Исследование алискирена при сахарном диабете 2 типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых и почечных заболеваний) представляло собой исследование, целью которого было оценить пользу добавления алискирена к стандартной

терапии ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистым заболеванием или обоими. Исследование было прекращено досрочно ввиду повышенного риска нежелательных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов в количественном отношении наблюдалась чаще в группе алискирена в сравнении с группой плацебо, а сообщения о нежелательных реакциях и серьезных нежелательных реакциях, представляющих интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), поступали чаще в отношении группы алискирена в сравнении с группой плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27% принимаемой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата.

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

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

Распределение

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном связывание происходит с ангиотензин-преобразующим ферментом, но зависит от концентрации препарата.

Элиминация

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь равновесного состояния за 4 дня.

Особые группы пациентов

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходного вещества замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях продолжительной токсичности на крысах и обезьянах органом-мишенью являлись почки. Был отмечен обратимый характер поражения.

Мутагенного эффекта в исследованиях *in vitro* или *in vivo* не отмечено.

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах, мышах, кроликах и обезьянах эмбриотоксичность или тератогенный эффект не выявлены. Тем не менее, было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как класс в целом, вызывали нежелательные реакции в период позднего развития плода, приводившие к его гибели, и врожденные

патологические эффекты у грызунов и кроликов: повреждения почек и увеличение пери- и постнатальной смертности. Ни у самцов, ни у самок не отмечалось нарушения фертильности.

Канцерогенный эффект в долгосрочных исследованиях на крысах и мышах не отмечен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол
Кросповидон
Бутилметакрилата сополимер основной
Кремния диоксид коллоидный гидрофобный, безводный
Магния стеарат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре не выше 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки AL/PVC/PCTFE.
По 3 контурные упаковки вместе с утвержденным листком-вкладышем на киргизском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

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

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Польша
Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша
Телефон: +48 58 5631600
Факс: +48 58 5622353
Адрес электронной почты: phv@polpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Кыргызская Республика
Представительство АО «Химфарм» в Кыргызской Республике
г. Бишкек, ул. Орозбекова 52-54, 3 этаж
Телефон: +996312621251

Адрес электронной почты: pvh-kg@santo.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008226)-(РГ-КГ)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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