

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
2022 ж. « 28 » 06
№ N053696, №N 053697 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Периндоприл-Тева, 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Периндоприл-Тева, 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Периндоприл тозилаты

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: 5,0 мг периндоприл тозилаты
(периндоприл) (3,395) мг

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: лактоза моногидраты 71,962 мг

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: 10,0 мг периндоприл тозилаты
(периндоприл) (6,790) мг

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: лактоза моногидраты 143,924 мг

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Екі жақ беті дөңес, капсула тәрізді, ашық-жасыл түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, таблетканың екі жақ шетінде сәндік сызығы бар. Бір жағында - «Т» бедерленген (5 мг доза үшін).

Жасыл түсті үлбірлі қабықпен қапталған дөңгелек екі беті дөңес таблеткалар. Бір жағында - «10», екінші жағында - «Т» бедерленген (10 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- артериялық гипертензия
- клиникалық көріністері бар жүрек жеткіліксіздігін емдеу
- анамнезінде миокард инфарктісі және/немесе реваскуляризациясы бар пациенттерде жүрек құбылыстары қаупінің төмендеуі.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Дозаны пациенттің бейініне (4.4-бөлімді қараңыз) және артериялық қысымның реакциясына сәйкес түзетуге болады.

Артериялық гипертензия

Периндоприл-Тева монотерапия түрінде немесе басқа фармацевтикалық кластардың гипотензивті препараттарымен біріктірілімде пайдаланылуы мүмкін.

Бастапқы ұсынылатын дозасы таңертең тәулігіне 5 мг құрайды.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесі (РААЖ) күшті белсенділенген кезде (атап айтқанда, реноваскулярлық гипертензиясы, тұз тапшылығы және/немесе айналымдағы қанның жеткіліксіз көлемі, жүрек декомпенсациясы немесе ауыр гипертензиясы бар пациенттерде) бастапқы дозаны қабылдағаннан кейін артериялық қысым күрт төмендеуі мүмкін. Мұндай пациенттерді емдеу 2,5 мг дозадан медициналық бақылаумен басталуы тиіс.

Бір ай емдеуден кейін дозаны күніне бір рет 10 мг дейін арттыруға болады.

Периндоприл-Тевамен емінің басында клиникалық көріністері бар гипертензия дамуы мүмкін, егер пациент бір мезгілде диуретиктермен емдеуден өтсе, мұның ықтималдығы артады. Сондықтан препаратты тағайындағанда сақ болу керек, өйткені бұл пациенттерде тұз тапшылығы және/немесе жеткіліксіз АҚК болуы мүмкін.

Мүмкіндігінше, Периндоприл-Тевамен емдеу басталғанға дейін 2-3 күн бұрын диуретиктерді қабылдауды тоқтату керек.

Егер гипертензиясы бар пациенттерде диуретиктер қабылдауды тоқтата тұру мүмкін болмаса, онда Периндоприл-Тевамен емді 2,5 мг дозадан бастау керек. Бүйрек функциясы мен сарысудағы калий құрамының деңгейіне мониторинг жүргізілуі тиіс. Периндоприл-Тева дозасын артериялық қысымның реакциясына байланысты түзету керек. Қажет болса, диуретиктерді қабылдауды жалғастыруға болады.

Егде жастағы пациенттерді емдеуді 2,5 мг дозадан бастап, оны емдеу басталғаннан кейін бір айдан кейін 5 мг-ға дейін, содан кейін - бауыр функциясына байланысты 10 мг-ға дейін (төмендегі кестені қараңыз) біртіндеп ұлғайта отырып бастаған жөн.

Клиникалық көріністері бар жүрек жеткіліксіздігі:

Калий жинақтамайтын диуретиктермен және/немесе дигоксинмен және/немесе бета-блокаторлармен біріктірілген Периндоприл-Теваны мұқият медициналық бақылаумен бастау қажет, ұсынылатын бастапқы доза таңертең 2,5 мг құрайды. Жағымдылығы жақсы болса, емді бастағаннан кейін 2 аптадан соң дозаны күніне бір рет 5 мг-ға дейін арттыруға болады. Дозаны түзету әр пациенттің клиникалық реакциясына негізделуі тиіс.

Ауыр жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді және жоғары қауіп дәрежесі бар басқа да пациенттерді (бүйрек функциясының бұзылуы және электролиттік бұзылуларға бейімділігі бар пациенттер, бір мезгілде диуретиктермен және/немесе тамыр кеңейтетін препараттармен емдеуден өтетін пациенттер) емдеу жіті медициналық бақылаумен басталуы тиіс.

Клиникалық көріністері бар гипотензия қаупі жоғары пациенттерге, мысалы, гипонатриемиясы бар немесе жоқ тұз тапшылығы бар пациенттерге, гиповолемиясы бар пациенттерге немесе диуретиктердің жоғары дозаларымен емделетін пациенттерге, мүмкіндігінше, Периндоприл-Тева қабылдауды бастағанға дейін көрсетілген жай-күйлерге түзету жүргізген жөн. Периндоприл-Тевамен ем бастағанға дейін және емдеу кезінде қан қысымына, бүйрек функциясына және сарысудағы калий деңгейіне мұқият бақылау жүргізу керек.

Жүректің ишемиялық ауруы

Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы:

Периндоприл-Теваны қабылдауды екі апта бойы күніне бір рет 5 мг дозадан бастау керек, содан кейін бүйрек функциясына байланысты және 5 мг дозаны жақсы көтеру жағдайында күніне бір рет 10 мг-ға дейін арттыру керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттерге терапияны алғашқы апта бойы күніне бір рет 2,5 мг дозадан, содан кейін апта бойы – күніне бір рет 5 мг-нан бастаған жөн, артынан бүйрек функциясына байланысты күніне бір рет қабылдаған кезде тәуліктік дозаны 10 мг-ға

дейін арттыру керек (1-кесте «Бүйрек функциясы бұзылған кезде дозаны түзету» қараңыз). Дозаны алдыңғы, неғұрлым төмен дозаға жақсы жағымдылығы жағдайында ғана арттыруға болады.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін доза төменде келтірілген 1-кестеге сәйкес креатинин клиренсіне байланысты таңдалуы тиіс:

1-кесте: Бүйрек функциясы бұзылған кезде дозаны түзету

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Ұсынылатын доза
$Cl_{CR} \geq 60$	күніне 5 мг
$30 < Cl_{CR} < 60$	күніне 2,5 мг
$15 < Cl_{CR} < 30$	күнара күніне 2,5 мг
Гемодиализден өтетін пациенттер*	
$Cl_{CR} < 15$	Диализ күні 2,5 мг

* Периндоприлаттың диализ клиренсі 70 мл/мин құрайды.

Гемодиализден өтетін пациенттер препаратты диализден кейін қабылдауы тиіс.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер:

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерге дозаны түзету қажет емес (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Балалар мен жасөспірімдер

Периндоприлаттың 18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қазіргі уақытта бар деректер 5.1-бөлімде сипатталған, алайда бұл жағдайда препаратты тағайындау бойынша қандай да бір ұсынымдарды ұсыну мүмкін емес.

Сондықтан препаратты балалар мен жасөспірімдерге тағайындау ұсынылмайды.

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдау үшін.

Периндоприл-Теваны тәулігіне бір рет, таңертең таңғы ас алдында қабылдау ұсынылады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа, 6.1-бөлімінде аталған қосымша заттардың біріне немесе АӨФ кез келген басқа тежегішіне жоғары сезімталдық.
- анамнезде АӨФ тежегіштерімен алдыңғы емдеумен байланысты ангионевроздық ісіну.
- тұқым қуалайтын немесе идиопатиялық ангионевроздық ісіну.
- жүктіліктің екінші және үшінші триместрі.
- қант диабетімен немесе бүйрек жеткіліксіздігінен зардап шегетін (ШСЖ < 60 мл/мин/1,73 м²) пациенттердің Периндоприл-Теваны құрамында алискирен бар препараттармен біріктіріп қабылдауы.
- сакубитрил/валсартан біріктірілімімен бір мезгілде қолдану.
- экстракорпоральді емшаралар, онда қан теріс зарядталған беткейлермен байланысады.
- бүйрек артерияларының айқын екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы.
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер (тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған).

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы:

Егер периндоприлмен емнің бірінші айы ішінде тұрақсыз стенокардия көрінісі (ірі немесе жоқ) басталса, онда емді жалғастыра алдында емдік пайдасы мен қауіпін арақатынасына мұқият бағалау жүргізу керек.

Гипотензия.

АӨФ тежегіштері артериялық қысымның төмендеуін туындатуы мүмкін. Клиникалық көріністері бар гипотензия қатарлас ауруларсыз гипертензиялық пациенттерде сирек дамиды, ол АҚК төмендеген пациенттерде (тұзды шектеулі тұтынатын диетадағы диуретиктер қабылдайтын, диализдегі пациенттерде, диареямен немесе құсып ауратын пациенттерде) немесе ауыр ренинге тәуелді гипертензиясы бар пациенттерде жиі кездеседі. Клиникалық көріністері бар гипотензия клиникалық көріністері бар, қатарлас бүйрек жеткіліксіздігі бар немесе ол болмаған ауыр жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде байқалды. Ілмекті диуретиктердің жоғары дозаларын қабылдау, гипонатриемия немесе бүйрек функциясының бұзылуы салдарынан жүрек жеткіліксіздігінің неғұрлым ауыр дәрежесі бар пациенттерде туындауы мүмкін. Емнің басында және дозаны түзету кезінде клиникалық көріністері бар гипотензияның басталу қаупі жоғары пациенттерге мұқият мониторинг жүргізу керек. Осындай тәсілді ишемиямен немесе цереброваскулярлық аурулармен ауратын, өткір гипотензия миокард инфарктісіне немесе инсультқа әкелуі мүмкін пациенттерді емдеуде де ұстану керек.

Гипотензия дамыған жағдайда пациентті арқасына жатқызып, қажет болған жағдайда натрий хлоридінің 9 мг/мг (0,9%) ерітіндісін вена ішіне енгізу жолымен АҚК-ны толықтыру қажет. Өтпелі гипотензия препаратты одан әрі қабылдау үшін қарсы көрсетілім болып табылмайды, оны артериялық қысым АҚК ұлғаюы салдарынан қайтадан жоғарылағаннан кейін сенімді жалғастыруға болады.

Қалыпты немесе төмен қысымы бар іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар кейбір пациенттерде Периндоприл-Теваны қабылдау жүйелік артериялық қысымның қосымша төмендеуіне әкелуі мүмкін. Бұл күтілетін әсер және әдетте ол емдеуді тоқтатуға әкелмеуі тиіс. Гипотензияның клиникалық көріністері басталғанда дозаны азайту немесе Периндоприл-Тева қабылдауды тоқтату қажет болуы мүмкін.

Аортальді және митральды клапанның стенозы /гипертрофиялық кардиомиопатия

АӨФ басқа тежегіштері сияқты Периндоприл-Тева митральды клапанның стенозы және сол жақ қарыншаның шығу жолының обструкциясы бар, мысалы, аорта стенозы немесе гипертрофиялық кардиомиопатия бар пациенттерге аса сақтықпен тағайындалуы тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясы бұзылған жағдайда (креатинин клиренсі < 60 мл/мин) бастапқы доза пациенттің креатинин клиренсіне сәйкес, содан кейін пациенттің емге реакциясына байланысты түзетілуі тиіс. Бұл пациенттер үшін калий мен креатинин деңгейіне жүйелі мониторинг жүргізу әдеттегі тәжірибе болып табылады.

Клиникалық көріністері бар жүрек жеткіліксіздігімен пациенттерде АӨФ тежегіштерімен емнің басында басталатын гипотензия бүйрек функциясының одан әрі нашарлауына әкелуі мүмкін. Бұл жағдайда жедел бүйрек жеткіліксіздігінің басталуы туралы хабарламалар бар, олар әдетте қайтымды сипатта болады.

АӨФ тежегіштерімен емдеуден өтетін екі жақты бүйрек артериялық стенозы немесе жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар кейбір пациенттерде емдеуді тоқтатқан кезде қайтымды болған қандағы мочевино мен сарысудағы креатинин деңгейінің жоғарылау жағдайлары байқалған. Бұл бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде ең ықтимал болды. Реноваскулярлық гипертензияда ауыр гипотензия мен бүйрек жеткіліксіздігінің жоғары қаупі бар. Мұндай пациенттерді емдеу төмен дозаларды тағайындаумен және дозаны мұқият титрлеумен мұқият медициналық бақылаумен басталуы тиіс. Диуретиктерді қабылдау жоғарыда сипатталған жағдайлардың дамуына ықпал ететін фактор болуы мүмкін болғандықтан, Периндоприл-Тева емінің алғашқы апталарында диуретиктерді тоқтату және бүйрек функциясын үнемі бақылау қажет.

Бүйрек тамырларының айқын бұзылуынсыз гипертензиясы бар кейбір пациенттерде қандағы мочевина мен сарысудағы креатинин концентрациясының жоғарылауы байқалды, әдетте ол елеусіз және өтпелі сипатта болды, әсіресе Периндоприл-Тева мен диуретикті біріктіріп қабылдағанда. Бұл бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде ең ықтимал болды. Бұл жағдайда диуретик және/немесе Периндоприл-Тева дозасын азайту және/немесе қабылдауды тоқтату қажет болуы мүмкін.

Гемодиализден өтетін пациенттер:

Жоғары ағымды жарғақшаларды пайдалана отырып гемодиализде жүрген және бір мезгілде АӨФ тежегіштерінің бірін алатын кейбір пациенттерде анафилактоидты реакциялардың даму жағдайлары байқалған. Мұндай пациенттер үшін басқа типті жарғақшаларды пайдалану немесе басқа кластағы гипотензивті препаратты тағайындау мүмкіндігін қарастыру керек.

Бүйрек трансплантациясы:

Жақында жүргізілген бүйрек трансплантациясы бар пациенттерге Периндоприл-Тева тағайындау тәжірибесі жоқ.

Жоғары сезімталдық/Ангионевроздық ісіну

Периндоприл-Теваны қоса, АӨФ тежегіштерімен емдеуден өтетін пациенттерде беттің, аяқ-қолдың, еріннің, шырышты қабықтың, тілдің, дауыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісіну туралы хабарламалар сирек болды. Бұл реакциялар ем кезінде кез келген сәтте басталуы мүмкін. Мұндай жағдайларда Периндоприл-Тева қабылдауды дереу тоқтатып, симптомдар толық жойылғанға дейін тиісті мониторинг жүргізу керек. Әдетте, ісіну тек бет пен ерінге әсер еткен жағдайда, ол ешқандай емделусіз өтті, дегенмен антигистаминді препараттар симптомдарды жеңілдетуге көмектесті.

Көмей ісінуімен қатар жүретін ангионевроздық ісіну өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін. Тыныс алу жолдарының обструкциясы болуы мүмкін тілдің, дауыс саңылауының немесе көмейдің ісінуі кезінде дереу тиісті шаралар қабылдау керек. Жедел көмек адреналинді тағайындауды және/немесе тыныс алу жолдарының өткізгіштігін сақтауды қамтуы мүмкін. Пациент симптомдар толық және түпкілікті жоғалып кеткенше жіті медициналық қадағалауда болуы тиіс.

АӨФ тежегіштерін қабылдаумен байланыссыз ангионевроздық ісінуді бастан өткерген пациенттерде АӨФ тежегішін қабылдау кезінде ангионевроздық ісінудің басталу қаупі бар.

АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттердегі АІЖ қозғайтын ангионевроздық ісіну туралы сирек хабарламалар келіп түскен. Бұл пациенттерде іштің ауыруы (жүрек айнумен және құсумен немесе оларсыз) басталған); кейбір жағдайларда мұның алдында беттің ангиоісінуі болмаған және эстераза С-1 деңгейлері қалып шегінде болған. Ангионевроздық ісінуді диагностикалау іштің компьютерлік томографиясын қамтитын емшаралардың көмегімен немесе ультрадыбыстық зерттеу кезінде немесе хирургиялық операция кезінде жүргізілді; симптомдар АӨФ тежегішін қабылдауды тоқтатқаннан кейін өтті. Іштің ауыруына шағымданатын АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде АІЖ-ға әсер ететін ангионевроздық ісіну дифференциалды диагнозға енгізілуі тиіс.

Периндоприлдің сакубитрил/валсартан біріктірілуімен үйлесуі ангионевроздық ісіну қаупінің жоғарылауына байланысты қарсы көрсетілімді. Периндоприлдің соңғы дозасын қабылдау мен сакубитрил/валсартан біріктірілуімен емдеуді бастау арасындағы аралық кемінде 36 сағатты құрауы тиіс. Сакубитрил/валсартан біріктірілуімен емдеуді тоқтатқан кезде сакубитрил мен валсартанның соңғы дозасын қабылдау мен периндоприлмен емдеуді бастау арасында кемінде 36 сағат өтуі тиіс.

АӨФ тежегіштерін рацекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және вилдаглиптинмен бір мезгілде қолдану ангионевротикалық ісіну қаупін арттыруы мүмкін (мысалы, тыныс алу жолдарының

немесе тілдің тыныс алу бұзылыстарымен қатар жүретін немесе оларсыз ісінуі).

Периндоприл қабылдап жүрген емделушілерде рацекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және вилдаглиптинмен емдеуді бастағанда сақ болу керек.

Тығыздығы төмен липопротеиннің (ТТЛП) аферез емшарасын жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар

Сирек жағдайларда декстрансульфатты сіңірудің көмегімен ТТЛП аферез емшараларын алатын пациенттерде АӨФ тежегіштерін тағайындағанда өмірге қатерлі анафилактоидты реакциялардың даму жағдайлары байқалған. Әр жолы аферез жасау алдында АӨФ тежегішін уақытша тоқтату арқылы осы реакцияларды болдырмаудың сәті түсті.

Десенсибилизация кезіндегі анафилактикалық реакциялар

Анафилактоидты реакциялар десенсибилизациялайтын ем кезінде АӨФ тежегіштерін (мысалы, жарғақ қанаттылардың уымен) алған кейбір пациенттерде пайда болды. Кейбір пациенттерде бұл реакцияларды АӨФ тежегішін уақытша тоқтату жолымен болдырмауға болады, бірақ олар препаратты абайсызда қабылдаған жағдайда қайтадан пайда болды.

Бауыр функциясының бұзылуы

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштері холестаздық сарғаюдан басталып, бауырдың фульминантты некрозына ұласатын және (кейде) өліммен аяқталатын синдроммен қатар жүрді. Бұл синдромның механизмі әлі белгісіз. Сарғаю дамиды немесе бауыр ферменттерінің деңгейі едәуір жоғарылайтын АӨФ тежегіштерін алатын пациенттер АӨФ тежегішін қабылдауды тоқтатуы және мұқият медициналық тексеруден өтуі тиіс.

Нейтропения / Агранулоцитоз /Тромбоцитопения / Анемия

АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемия білінген. Бүйрек функциясы қалыпты және басқа да асқынатын факторлары жоқ пациенттерде нейтропения сирек кездеседі. Периндоприлді қабылдаған кезде коллагенозды-қан тамырлары аурулары бар пациенттерге иммуносупрессивті емнен, аллопуринолмен немесе прокаинамидпен емдеуден өтетін пациенттерге немесе осы асқынатын факторлардың барлығы бар, әсіресе бұрыннан бүйрек функциясының бар бұзылулары бар адамдарға аса сақ болу керек. Мұндай пациенттердің кейбірінде ауыр инфекциялар дамыды. Кейбір жағдайларда антибиотиктермен қарқынды ем сәтсіз болды. Периндоприлді осындай пациенттерге тағайындағанда лейкоциттер санына мерзімді мониторинг жүргізу және пациенттерге инфекцияның кез келген белгілері туралы (мысалы, тамақтың ауруы, жоғары температура) хабарлау қажеттілігі туралы нұсқау беру ұсынылады.

Нәсіл

АӨФ тежегіштерімен емдегенде ангионевроздық ісіну басқа нәсілдерге қарағанда негроидтік нәсілді пациенттерде жиі кездеседі.

АӨФ басқа тежегіштері сияқты, негроидтік нәсілді пациенттерде периндоприлдің гипотензиялық тиімділігі басқа нәсілдің пациенттеріне қарағанда төмен болуы мүмкін. Мүмкін, мұның себебі - негроидты нәсілді пациенттерде гипертензия рениннің төмен мөлшері аясында жиі өтеді.

Жөтел

АӨФ тежегіштерімен емдегенде жөтел байқалады. Емді тоқтатқанда кететін нәтижесіз, тоқтамайтын жөтел тән. АӨФ тежегішін қабылдаудан туындаған жөтелді жөтелдің дифференциалды диагнозының бөлігі ретінде қарастырған жөн.

Хирургиялық араласым / Анестезия

Хирургиялық араласымда немесе гипотензия тудыратын препараттармен анестезия кезінде Периндоприл-Тева рениннің компенсаторлық босап шығуы салдарынан ангиотензин II түзілуін бөгеуі мүмкін. Операциядан бір күн бұрын емдеуді тоқтату ұсынылады. Осы әсер ету механизмімен байланысты гипотензия басталғанда АҚК-ні ұлғайту керек.

Гиперкалиемия

АӨФ тежегіштері, оның ішінде периндоприл қан сарысуында калий мөлшерінің жоғарылауын тудырады. Әдетте бұл әсер бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде елеусіз болады. Алайда, бүйрек функциясы бұзылған және/немесе калий қоспаларын (құрамында калий бар тұз алмастырғыштарды қоса алғанда) калий жинағыш диуретиктер, гепарин, сондай-ақ триметоприм/сульфаметоксазол және әсіресе альдостерон антагонистері немесе ангиотензин рецепторларының блокаторлары ретінде белгілі ко-тримоксазол қабылдайтын пациенттерде гиперкалиемия пайда болуы мүмкін. Калий жинақтаушы диуретиктер мен ангиотензин рецепторларының блокаторлары сақтықпен және қан сарысуындағы калий құрамына ұдайы мониторинг жүргізіп қолданылуы тиіс.

Диабеті бар пациенттер

Диабетке қарсы пероральді препараттарды немесе инсулинді қабылдайтын диабеті бар пациенттерге АӨФ тежегішімен емдеудің алғашқы айы ішінде гликемия деңгейіне мұқият мониторинг жүргізу керек.

Литий

Периндоприл мен литийді біріктіріп қабылдау әдетте ұсынылмайды.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы

АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді біріктіріп қабылдау гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының төмендеу қаупін (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) арттыратынның дәлелдері бар. Осы себепті АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді біріктіріп қабылдау арқылы қосарлы блокада ұсынылмайды.

Егер қосарланған блокада арқылы емдеу өте қажет деп саналса, оны тек маманның бақылауымен жүргізу керек, ал пациент бүйрек функциясын, электролиттер мен қан қысымын жиі және мұқият бақылауды қажет етеді.

Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштері мен ангиотензин II рецепторларының блокаторлары бір мезгілде қолданылмауы тиіс.

Қосымша заттар

Таблеткалардың құрамында лактоза бар, сондықтан осы препаратты тұқым қуалайтын лактоза жақпаушылығының сирек кездесетін проблемалары, глюкоза-галактоза нашар сіңірілуі немесе Лапп лактаза тапшылығы бар пациенттер қабылдамауы тиіс.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Ангинеvроздық ісіну қаупін арттыратын препараттар

Сакубитрил/валсартан біріктірілімімен АӨФ тежегіштерін бірге қабылдау ангионевроздық ісінудің жоғары даму қаупіне байланысты қолдануға болмайды.

MTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus), вилдаглиптинмен, рацекадотрилмен бір мезгілде қолданғанда ангионевроздық ісінудің жоғары қаупі бар.

Диуретиктер:

Диуретиктер қабылдайтын пациенттерде, әсіресе айналымдағы қан көлемі (АҚК) төмен және/немесе тұз тапшылығы бар пациенттерде АӨФ тежегішімен ажүргізілетін емнің басында артериялық қысымның едәуір төмендеуі байқалуы мүмкін. Гипотензиялық әсердің ықтималдығы диуретиктер қабылдауды тоқтатумен, АҚК жоғарылауымен немесе төмен дозадан бастап, оны кейіннен біртіндеп арттырып, периндоприлмен емдеуді бастар алдында тұз қабылдауды арттырумен төмендетілуі мүмкін.

Калий жинақтаушы диуретиктер (эплеренон, спиронолактон, триамтерен, амилорид), калий қоспалары (құрамында калий бар тұз алмастырғыштарды қоса алғанда) қандағы калий деңгейінің жоғарылауына (гиперкалиемияға) әкелуі мүмкін.

Кейбір дәрілік препараттар немесе дәрілік препараттардың емдік топтары гиперкалиемияның даму ықтималдығын арттыруы мүмкін: алискирен, калий тұздары, калий жинақтаушы диуретиктер, АӨФ тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының блокаторлары, ҚҚСП, гепарин, иммунодепрессанттар (мысалы, циклоспорин, такрометопримус), триметоприм. Осы препараттарды біріктіріп қабылдау гиперкалиемияның туындау қаупін арттырады, қандағы калий деңгейін бақылай отырып тағайындалуы тиіс.

Эплеренонды немесе спиронолактонды тәулігіне 12,5 мг-нан тәулігіне 50 мг-ға дейін дозаларда және АӨФ тежегіштерінің төмен дозаларында қабылдаған кезде:

Шығарынды фракциясы <40% II-IV класты (NYHA жіктелуі бойынша) жүрек жеткіліксіздігін, алдыңғы АӨФ тежегіштерімен және ілмекті диуретиктермен емдеген кезде, әсіресе препараттардың осы біріктірілімін тағайындау жөніндегі ұсынымдар сақталмаған жағдайда, ықтимал өліммен аяқталатын гиперкалиемияның даму қаупі бар. Препараттардың осы біріктірілімін тағайындамас бұрын пациентте гиперкалиемия мен бүйрек жеткіліксіздігінің жоқтығына көз жеткізу керек.

Емнің бірінші айы ішінде аптасына бір рет, содан кейін айына бір рет калиемия мен креатинемияға мониторинг жүргізу ұсынылады.

Циклоспорин

Периндоприлмен бірге қолданғанда гиперкалиемия дамуы мүмкін, плазмадағы калий деңгейіне мониторинг жасау ұсынылады.

Гепарин

Периндоприлмен бірге қолданғанда гиперкалиемия дамуы мүмкін, плазмадағы калий деңгейіне мониторинг жасау ұсынылады.

Литий:

Литий мен АӨФ тежегіштерін біріктіріп қабылдағанда сарысудағы литий концентрациясының қайтымды жоғарылау жағдайлары және уыттану жағдайлары болды. Периндоприл мен литийдің біріктірілімін қолдану ұсынылмайды, бірақ, осы біріктірілімді қолдану қажет болса, қан сарысуындағы литий деңгейлеріне мұқият мониторинг жасау керек.

Күніне ≥ 3 г аспиринді қоса, қабынуға қарсы стероидты емес медициналық препараттар (ҚҚСП).

АӨФ тежегіштері қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (мысалы, қабынуға қарсы дозалардағы ацетилсалицил қышқылымен, ЦОГ-2 тежегіштерімен және селективті емес ҚҚСП) біріктірілімде тағайындалғанда, олардың гипотензиялық әсері жұмсартылуы мүмкін. ҚҚСП мен АӨФ тежегіштерін қатарлас қабылдау, әсіресе, бүйрек функциясының бұзылуы бұрыннан бар пациенттерде, болжамды бүйрек жеткіліксіздігін, қан сарысуындағы калий мөлшерінің жоғарылауын қоса, бүйрек функциясының нашарлау қаупін арттыруы мүмкін. Бұл препараттарды біріктіріп қабылдауды сақтықпен тағайындау керек, әсіресе егде жастағы пациенттерге. Пациенттер организмнің адекватты гидратациялануын қадағалау керек. Біріктірілген емнің басында, сондай-ақ емдеу кезінде мезгіл-мезгіл бүйрек функциясына мониторинг жүргізген жөн.

Гипотензиялық және тамыр кеңейткіш препараттар:

Осы препараттарды қатарлас қабылдау периндоприлдің гипотензиялық әсерінің күшеюіне әкелуі мүмкін. Нитроглицерин мен басқа нитраттарды немесе басқа да тамыр кеңейткіш дәрілерді қатарлас қабылдау артериялық қысымның одан әрі төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы.

Клиникалық зерттеулер деректері АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді біріктіріп қабылдау арқылы ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы әсер ететін бір затты қабылдаумен салыстырғанда гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының төмендеуі

(жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) сияқты жағымсыз құбылыстар жиілігінің жоғарылауымен байланысты екенін көрсетті.

Диабетке қарсы препараттар (инсулин, пероральді гипогликемиялық препараттар):

Эпидемиологиялық зерттеулер АӨФ тежегіштерін және диабетке қарсы препараттарды (инсулиндер, пероральді гипогликемиялық препараттар) біріктіріп қабылдау гипогликемияның басталу қаупімен қандағы глюкоза деңгейінің төмендеу әсерінің күшеюіне әкелуі мүмкін екенін көрсетті. Мұндай оқиғалардың басталуы біріктірілген емнің алғашқы апталарында және бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде өте ықтимал.

Глиптиндер (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

АӨФ тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда ангионевротикалық ісіну қаупі жоғарылайды, дипептидил пептидаза IV (DDP IV) әсерінен глиптиндер белсенділігі төмендейді.

Трициклді антидепрессанттар/Антипсихотикалық препараттар/Анестетикалық препараттар:

Кейбір анестетиктерді, трициклді антидепрессанттарды және АӨФ тежегіштерімен психозға қарсы препараттарды біріктіріп қабылдау артериялық қысымның одан әрі төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Симпатомиметиктер:

Симпатомиметиктер АӨФ тежегіштерінің гипотензиялық әсерін төмендетуі мүмкін.

Алтын препараттары

Құрамында алтын бар препараттармен (натрий ауротиомалаты) инъекциялық емнен және, периндоприлді қоса, АӨФ тежегіштерімен қатарлас емдеуден өтетін пациенттердегі нитритоидты реакциялар (беттің қызаруын, жүрек айну, құсу және гипотензияны қамтитын симптомдар) туралы сирек хабарламалар келіп түскен.

Ацетилсалицил қышқылы, тромболитиктер, бета-блокаторлар, нитраттар – бұл препараттарды периндоприлмен бірге қолдануға болады.

Баклофен:

Гипотензиялық әсерінің күшеюі. Артериялық қысымға мониторинг жүргізу, қажет болған жағдайда препараттың гипотензиялық дозасын түзету.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдау ұсынылмайды. Жүктіліктің екінші және үшінші триместрі кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдауға болмайды.

Жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдаған кезде тератогендік қаупіне қатысты эпидемиологиялық айғақтар сенімді болған жоқ, дегенмен, қауіптің біршама артуын жоққа шығаруға болмайды. Егер АӨФ тежегіштерімен емді жалғастыру қажет деп саналмаса, онда жүктілікті жоспарлайтын пациенттер жүктілік кезінде қауіпсіз бейіні белгіленген баламалы гипотензиялық емге көшуі тиіс. Егер жүктілік фактісі расталса, АӨФ тежегіштерімен емдеуді дереу тоқтату және қажет болса, емдеудің баламалы түріне көшу керек.

Адамда жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдау шарананың (бүйрек функциясының төмендеуі, су тапшылығы, бас сүйек оссификациясының тежелуі) және жаңа туған нәрестенің уыттылығына (бүйрек жеткіліксіздігі, гипотензия, гиперкалиемия) әкелетіні белгілі. Егер АӨФ тежегіштерін қабылдау жүктіліктің екінші триместрінен бастап орын алса, бүйрек және бас сүйек функциясына ультрадыбыстық зерттеу жүргізу ұсынылады. Егер анасы жүктілік кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдаса, онда нәресте гипотензия тұрғысынан мұқият бақылауда болуы тиіс.

Бала емізу

Периндоприл-Теваны емізу кезеңінде қабылдау туралы ақпарат жоқ, сондықтан Периндоприл-Теваны тағайындау ұсынылмайды. Баланы, әсіресе жаңа туған немесе шала туған баланы емізу кезінде қауіпсіздік бейіні белгіленген баламалы емдеу әдістеріне артықшылық беру керек.

Фертильділік

Жануарларға жасалған эксперименттерде фертильділіктің төмендеуі көрсетілген. Адамның ұрпақ өрбіту функциясына әсері белгісіз.

4.7 Көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Периндоприл-Тева автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне тікелей әсер етпейді, бірақ кейбір пациенттерде, әсіресе емнің басында немесе басқа гипотензивті препаратпен біріктірілгенде, төмен артериялық қысыммен байланысты жеке реакциялар дамуы мүмкін.

Нәтижесінде автокөлікті немесе басқа механизмдерді басқару қабілеті бұзылуы мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Периндоприлдің қауіпсіздік бейіні АӨФ тежегіштерінің қауіпсіздік бейініне сәйкес келеді.

Периндоприлді қолданған кезде мынадай жағымсыз әсерлер анықталды (жиілігі бойынша берілген): Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), *сирек* ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін), *өте сирек* ($< 1/10000$), *белгісіз* (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

MedDRA Ағзалық жүйе класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік
Қан түзу және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Эозинофилия	Жиі емес*
	Агранулоцитоз немесе панцитопения	Өте сирек
	Гемоглобиннің төмендеуі және гематокрит	Өте сирек
	Лейкопения/нейтропения	Өте сирек
	Туа біткен глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа жеткіліксіздігі бар пациенттерде гемолитикалық анемия	Өте сирек
	Тромбоцитопения	Өте сирек
Эндокриндік бұзылулар	Антидиурездік гормонның адекватты емес секрециясы синдромы	Сирек
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Гипогликемия	Жиі емес* -
	Емдеуді тоқтатқан кезде қайтымды гиперкалиемия	Жиі емес*
	Гипонатриемия	Жиі емес*
Психиканың бұзылуы	Көңіл-күйдің ауысуы, депрессия	Жиі емес
	Ұйқының бұзылуы	Жиі емес
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас айналу	Жиі
	Бас ауыру	Жиі
	Парестезия	Жиі
	Вертиго	Жиі
	Ұйқышылық	Жиі емес*

MedDRA Ағзалық жүйе класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік
	Синкопа	Жиі емес*
	Сананың шатасуы	Өте сирек
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Көрудің бұзылуы	Жиі
Есту және тепе- теңдік мүшелері тарапынан бұзылулар	Құлақтағы шуыл	Жиі
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жүрек соғуын сезіну	Жиі емес*
	Тахикардия	Жиі емес*
	Стенокардия	Өте сирек
	Аритмия	Өте сирек
	Жоғары қауіп тобындағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуінен туындауы мүмкін миокард инфарктісі	Өте сирек
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	Гипотензия (және гипотензиямен байланысты әсерлер)	Жиі
	Васкулит	Жиі емес*
	Жоғары қауіп тобындағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуінен туындауы мүмкін инсульт	Өте сирек
	Рейно синдромы	Белгісіз
	Ыстық тандыру	Сирек
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Жөтел	Жиі
	Ентігу	Жиі
	Бронхтың түйілуі	Жиі емес
	Эозинофильді пневмония	Өте сирек
	Ринит	Өте сирек
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Іштің ауыруы	Жиі
	Іш қатуы	Жиі
	Диарея	Жиі
	Дәм сезудің өзгеруі	Жиі
	Диспепсия	Жиі
	Жүрек айнуы	Жиі
	Құсу	Жиі
	Ауыздың құрғауы	Жиі емес
	Панкреатит	Өте сирек
Бауыр және өт жолдары тарапынан бұзылулар	Цитолитикалық немесе холестаздық гепатит	Өте сирек

MedDRA Ағзалық жүйе класы	Жағымсыз әсерлер	Жиілік
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Қышыну	Жиі
	Бөртпе	Жиі
	Есекжем	Жиі емес
	Беттің, аяқ-қолдың, еріннің, шырышты қабықтың, тілдің, дауыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуі	Жиі емес
	Фотосезімталдық реакциялары	Жиі емес*
	Пемфигиод	Жиі емес*
	Гипергидроз	Жиі емес
	Псориаздың ушығуы	Сирек*
	Көп формалы эритема	Өте сирек
Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Бұлшықет құрысуы	Жиі
	Артралгия	Жиі емес*
	Миалгия	Жиі емес*
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Бүйрек жеткіліксіздігі	Жиі емес
	Анурия/олигурия, жедел бүйрек жеткіліксіздігі	Сирек
Ұрпақ өрбіту жүйесі және кеуде тарапынан бұзылулар	Эректильді дисфункция	Жиі емес
Жалпы сипаттағы және препаратты енгізген жердегі бұзылулар	Астения	Өте жиі
	Кеуденің ауыруы	Жиі емес*
	Дімкәстік	Жиі емес*
	Шеткері ісіну	Жиі емес*
	Гипертермия	Жиі емес*
Зертханалық зерттеулер	Қайтымды гиперкалиемия	Жиі
	Қандағы мочевинаның жоғарылауы	Жиі*
	Қандағы креатининнің жоғарылауы	Жиі*
	Қандағы билирубиннің жоғарылауы	Сирек
	Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы	Сирек
Жарақаттар, улану және асқынулар	Құлау	Жиі емес*

* Жиілігі кенеттен хабарламалардан анықталған жағымсыз құбылыстар затына клиникалық зерттеулердің нәтижелері бойынша есептеледі.

Клиникалық сынақтар:

EUROPA рандомизацияланған зерттеу кезеңі барысында тек елеулі жағымсыз әсерлер туралы хабарламалар жиналды. Күрделі жағымсыз құбылыстар пациенттердің аз

санында пайда болды: периндоприл қабылдауға бөлінген 6122 пациенттің 16-ында (0,3%) және плацебо қабылдауға бөлінген 6107 пациенттің 12-інде (0,2%). Периндоприл қабылдаған пациенттерде 6 – да гипотензия, 3 - те ангионевроздық ісіну және 1-де жүректің кенеттен тоқтауы байқалды. Жөтел, гипотензия немесе басқа жақпаушылықтың себебі бойынша зерттеулерден плацебо тобына қарағанда (2,1%, n=129) периндоприлмен емдеу тобында (6,0%, n=366) пациенттер көп шықты.

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады. «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Адамда артық дозалану туралы мәліметтер аз. АӨФ тежегіштерімен артық дозаланудан туындаған ықтимал симптомдар: гипотензия, циркуляциялық шок, электролиттік баланстың бұзылуы, бүйрек жеткіліксіздігі, гипервентиляция, тахикардия, жүрек соғуының күшеюі, брадикардия, бас айналу, үрейлену және жөтел.

Артық дозалану жағдайында 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісінің вена ішіне инфузиясын жүргізу ұсынылады. Гипотензия дамыған жағдайда пациент шалқасынан жатқан күйге ауыстырылуы тиіс. Мүмкіндігінше, инфузия және/немесе катехоламиндерді вена ішіне енгізу түрінде ангиотензин II емдеу нұсқасын қарастырған жөн. Периндоприл организмнен гемодиализбен шығарылады. Емге төзімді брадикардия жағдайында электрокардиостимуляцияны жүргізу көрсетілген. Өмірлік маңызды көрсеткіштерді, сарысудағы электролиттер мен креатинин деңгейін үнемі бақылап отыру керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин-өзгертетін ферменттер (АӨФ) тежегіштері, қарапайым. Периндоприл.

АТХ коды С09АА04

Әсер ету механизмі

Периндоприл - бұл ангиотензин I-ді ангиотензин II-ге (ангиотензин-өзгертетін фермент, АӨФ) айналдыратын фермент тежегіші. Өзгертетін фермент немесе киназа – бұл ангиотензин I-ні тамыр тарылтатын ангиотензин II-ге айналдыруға мүмкіндік беретін экзопептидаза, сондай-ақ тамыр кеңейтетін брадикининнің белсенді емес гептапептидке дейін ыдырауын тудырады. АӨФ тежелуі плазмадағы ангиотензин II төмендеуіне әкеледі, бұл плазмадағы ренин белсенділігінің артуына (ренин босап шығуының теріс кері байланысын тежеу есебінен) және альдостерон бөлінуінің төмендеуіне әкеледі. АӨФ брадикининнің белсенділігін бөгейтіндіктен, АӨФ тежелуі айналымдағы және жергілікті калликреин-кинин жүйесі белсенділігінің артуына (сондай-ақ простагландин жүйесінің белсенділігіне) әкеледі. Бұл механизм АӨФ тежегіштерінің гипотензиялық әсерінің басталуына ықпал етуі және ішінара кейбір жағымсыз әсерлерді тудыруы (мысалы, жөтел) мүмкін.

Периндоприл өзінің белсенді метаболиті периндоприлаты арқылы әрекет етеді. Басқа метаболиттер *in vitro* АӨФ әсерін тежеу қабілетін көрсетпеді.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Гипертензия:

Периндоприл кез келген дәрежедегі артериялық гипертензияда әрекет етеді: әлсіз, орташа және ауыр; систолалық және диастолалық артериялық қысымды шалқасынан жатқан қалпында да, тұрған қалпында да төмендетеді.

Периндоприл шеткері тамырлардың кедергісін азайтады, бұл артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі. Нәтижесінде, жүректің жиырылу жиілігіне әсер етпей, шеткері қан ағымы артады.

Әдетте, бүйректің қан ағымы артады, ал шумақтық сүзілу деңгейі әдетте өзгеріссіз қалады.

Ең жоғары гипотензиялық белсенділікке бір реттік дозаны қабылдағаннан кейін 4-6 сағаттан соң жетеді және кемінде 24 сағат бойы сақталады: препараттың ең аз белсенділігіндегі әсері ең жоғары белсенділігі кезінде әсерінің шамамен 87-100%-ын құрайды.

Қан қысымының төмендеуі тез жүреді. Емдеуге сезімтал пациенттерде артериялық қысымның қалыпқа келуі бір ай ішінде жүреді және тахифилаксия туындамай сақталады. Тоқтату синдромының дамуымен емдеуді тоқтату қатар жүрмейді.

Периндоприл сол жақ қарыншаның гипертрофиясын азайтады.

Адамда периндоприл тамыр кеңейтегін әсерді тудыратыны расталды. Ол ірі артериялардың серпімділігін жақсартады және кіші артериялардың ағым/саңылау қатынасын азайтады.

АӨФ тежегішінің тиазидті диуретикпен біріктірілімі аддитивті синергизмге әкеледі. АӨФ тежегішінің тиазидті препаратпен біріктірілімі де диуретиктерді қабылдағанда туындайтын гипокалиемия қаупін азайтады.

Жүрек жеткіліксіздігі:

Периндоприл жүктемеге дейін және жүктемеден кейін азайта отырып, жүректің жұмысын бәсеңдетеді.

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді зерттеу:

- сол және оң қарыншалардың толтыру қысымын төмендету;

- шеткері тамырлардың жалпы кедергісінің төмендеуі;

- минуттық жүрек лықсуының және жүрек индексінің жақсаруының артуы.

Салыстырмалы зерттеулерде жеңіл немесе орташа дәрежедегі жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде 2,5 мг периндоприл аргининді бірінші қабылдау плацебомен салыстырғанда артериялық қысымның елеулі төмендеуін туындатқан жоқ.

Тұрақты ишемиялық жүрек ауруы бар пациенттер:

EUROPA зерттеуі 4 жылға созылды, бұл плацебо бақылауы бар көп орталықты, халықаралық, рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеу болды. 18 жастан асқан он екі мың екі жүз он сегіз (12218) пациент периндоприл трет-бутиламин 8 мг (10 мг периндоприл аргининге баламалы) (n=6110) немесе плацебо (n=6108) қабылдау үшін рандомизациядан өтті.

Зерттеу популяциясында жүрек жеткіліксіздігінің клиникалық белгілері жоқ жүректің ишемиялық ауруы анықталды. Жалпы, пациенттердің 90%-ы бұрын миокард инфарктісін және/немесе коронарлық артерияның реваскуляризациясын бастан өткерді. Пациенттердің көпшілігі тромбоциттер тежегіштерін, гипополипидемиялық препараттарды және бета-блокаторларды қоса, дәстүрлі қабылданған емге қосымша зерттелетін препарат алды.

Тиімділіктің негізгі критерийі жүрек-қантамыр өлімінің, миокард инфарктісінің және/немесе сәтті реанимациямен жүрек ұстамасының композициялық қосындысы болды. Күніне бір рет қабылдағанда 8 мг периндоприл трет-бутиламинмен емдеу (бұл 10 мг периндоприл аргининге баламалы) бастапқы соңғы нүктенің 1,9%-ға абсолютті елеулі төмендеуіне әкелді (салыстырмалы қауіптің 20% - ға, 95% СА [9,4; 28,6] төмендеуі) - $p < 0.001$).

Анамнезінде миокард инфарктісі және/немесе реваскуляризациясы бар пациенттерде абсолютті 2,2%-ға төмендеуге қол жеткізілді, бұл плацебомен салыстырғанда бастапқы

соңғы нүкте бойынша салыстырмалы қауіптің (СҚТ) 22,4%-ға (СА 95% [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) төмендеуіне сәйкес келеді.

ONTARGET зерттеуі жүрек-қан тамырлары немесе цереброваскулярлық аурулар анамнезі бар немесе 2 типті қант диабеті бар пациенттерде жүргізілген зерттеу болды, бұл ағзалардың ишемиялық зақымдану белгілерімен бірге жүрді. VA NEPHRON-D зерттеуі - бұл 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде жүргізілген зерттеу.

Бұл зерттеулерде бүйрек және/немесе жүрек-қантaмыр нәтижелеріне және өлім-жітімге елеулі оң әсері анықталған жоқ, бірақ бұл ретте монотерапиямен салыстырғанда гиперкалиемияның, жедел бүйрек жеткіліксіздігінің және/немесе гипотензияның жоғары қаупі байқалды.

Бұл нәтижелер АӨФ басқа тежегіштеріне және ангиотензин II рецепторларының блокаторларына да қолданылады.

Сол себептен диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштері мен ангиотензин II рецепторларының блокаторлары бір мезгілде қолданылмауы тиіс.

ALTITUDE зерттеуі (жүрек-қан тамырлары және бүйрек ауруларының соңғы нүктелерін қолдана отырып, 2 типті қант диабетіндегі алискиренді зерттеу) 2 типті қант диабеті бар және созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, жүрек-қан тамырлары ауруы немесе екеуі де бар пациенттерде АӨФ тежегіші мен ангиотензин II рецепторларының блокаторларымен стандартты емге алискиренді қосудың пайдасын бағалау мақсатында жүргізілген зерттеу болды. Зерттеу қажетсіз нәтижелердің жоғары қаупіне байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қантaмыр аурулары мен инсульттар себебінен өлім, плацебо тобымен салыстырғанда алискирен тобында жиі байқалды, ал жағымсыз құбылыстар мен қызығушылық тудыратын күрделі жағымсыз құбылыстар (гиперкалиемия, гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы) туралы хабарламалар плацебо тобымен салыстырғанда алискирен тобына қатысты жиі келіп түсті.

Балалар мен жасөспірімдерде қолдану

18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдерде периндоприлдің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Ашық салыстырмалы емес клиникалық зерттеуде шумақтық сүзілу жылдамдығы >30 мл/мин/1,73 м² 2-ден 15 жасқа дейінгі гипертензиясы бар 62 пациентте пациенттер периндоприлді орташа 0,07 мг/кг дозада қабылдады. Доза пациенттің ерекшеліктеріне және артериялық қысымның жауабына сәйкес жекелей тағайындалды, бұл ретте ең жоғары доза күніне 0,135 мг/кг құрады.

59 пациент үш айға созылған кезеңді аяқтады және 36 пациент зерттеудің кеңейтілген кезеңін аяқтады, яғни кемінде 24 ай байқалды (зерттеудің орташа ұзақтығы: 44 ай).

Артериялық систолалық және диастолалық қысым зерттеуге енгізілген сәттен бастап және бұрын басқа гипертензияға қарсы препараттармен ем қабылдаған пациенттерде соңғы тексеруге дейін тұрақты болып қалды және бұрын ем қабылдамаған пациенттерде төмендеді.

Соңғы тексеру кезінде балалардың 75%-дан астамында қысым 95-ші процентильден төмен артериялық систолалық және диастолалық болды.

Қауіпсіздік көрсеткіштері периндоприл үшін белгілі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Пероральді қабылдағанда периндоприл тез сіңеді, ең жоғары концентрациясына 1 сағат ішінде жетеді. Периндоприлдің плазмадан жартылай шығарылу кезеңі 1 сағатты құрайды.

Периндоприл ізашар болып табылады. Периндоприлдің қабылданатын дозасының 27% - ы қан ағымына периндоприлаттың белсенді метаболиті түрінде түседі. Белсенді периндоприлаттан басқа организмде тағы бес белсенді емес метаболит түзіледі.

Периндоприлат плазмадағы ең жоғары концентрациясына препаратты қабылдағаннан кейін 3-4 сағаттан соң жетеді.

Ас ішу периндоприлаттың периндоприлатқа айналуын, демек, оның биожетімділігін төмендетеді, сондықтан периндоприлат аргининін тәулігіне бір рет, пероральді, таңғы ас алдында таңертең қабылдау ұсынылады.

Периндоприлат дозасы мен оның плазмадағы экспозициясы арасындағы байланыс сызықтық болып келеді.

Таралуы

Байланыссыз периндоприлаттың таралу көлемі шамамен 0,2 л/кг құрайды. Периндоприлаттың плазма ақуыздарымен байланысуы 20% құрайды, негізінен байланысуы ангиотензин түрлендіретін ферментпен жүреді, бірақ препараттың концентрациясына байланысты болады.

Элиминациясы

Периндоприлат несеппен шығарылады, оның еркін фракциясының соңғы жартылай шығарылу кезеңі шамамен 17 сағатты құрайды, бұл 4 күнде тепе-теңдік күйіне қол жеткізуге мүмкіндік береді.

Пациенттердің ерекше санаттары

Периндоприлаттың шығарылуы егде жастағы пациенттерде, сондай-ақ жүрек немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде баяулайды. Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозаны бүйрек функциясының бұзылу дәрежесін (креатинин клиренсі) ескере отырып, таңдау ұсынылады.

Диализ кезінде периндоприлат клиренсі 70 мл/мин құрайды.

Периндоприлат кинетикасы циррозы бар пациенттерде өзгереді: бастапқы заттың бауыр клиренсі екі есе баяулайды. Алайда түзілетін периндоприлат мөлшері төмендемейді, сондықтан дозаны таңдау талап етілмейді (4.2 және 4.4 -бөлімдерді қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Пероральді қабылдаудағы созылмалы уыттылықты зерттеуде (егеуқұйрықтар мен маймылдарда) рецептор-ағза бүйрек болып табылады, бұзылулардың сипаты қайтымды.

In vitro және *in vivo* зерттеулерінде мутагендік байқалған жоқ.

Репродуктивті токсикологияны зерттеу (егеуқұйрықтарда, тышқандарда, қояндарда және маймылдарда) эмбриоуыттылық немесе тератогендік белгілерін анықтаған жоқ. Алайда, ангиотензин-өзгертетін фермент тежегіштері класс ретінде ұрықтың кеш дамуына жағымсыз әсер ететіні, бұл ұрықтың өліміне және кеміргіштер мен қояндарда туа біткен бұзылуларға әкеледі: бүйректің зақымдануы және перинаталды және постнатальді өлімнің өсуі байқалды. Фертильділігі еркектерде, сонымен қатар ұрғашы дарақтарда бұзылмаған.

Егеуқұйрықтар мен тышқандарда ұзақ қабылдауды зерттеуде канцерогендік байқалған жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Лактоза моногидраты

Жүгері крахмалы

Натрий гидрокарбонаты

Желатинделген жүгері крахмалы

Повидон-К30

Магний стеараты

Қабығы:

Жартылай гидролизденген поливинил спирті

Титанның қостотығы (E171)

Макрогол-3350 (полиэтиленгликоль-3350)

Тальк

Индигокармин алюминий лагы (E132)

Бриллиантты көгілдір бояғыштың алюминий лагы (E133)

Темірдің сары тотығы (E172)

Сары хинолинді бояғыштың алюминий лагы (E104)

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысы жоқ

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Алғашқы ашылуын бақылай отырып, полиэтилен шектегішпен жабдықталған, кептіргіш ендімесімен полиэтилен қақпағы бар ақ полипропилен контейнерде 30 таблеткадан.

1 контейнер медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Утилизациялауға ерекше талаптар жоқ

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль

124 Dvora HaNevia St., 6944020, Тель-Авив

Тел: 972-3-9267267

info@tevapharm.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдары мына мекенжайға жолданады:

«ратиофарм Казахстан» ЖШС,

050059 (A15E2P), Қазақстан Республикасы, Алматы қ.,

Әл-Фараби даңғ. 17/1, «Нұрлы Тау» БО, 5Б, 6-қабат.

Тел.: (727)3251615

e-mail: info.tevakz@tevapharm.com; веб сайт: www.kaz.teva

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№024779 (5 мг)

ҚР-ДЗ-5№024780 (10 мг)

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 09.10.2020

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады:

<http://www.ndda.kz>