«Қазақстан Республикасы

Денсаулық сақтау министрлігі

Медициналық және

фармацевтикалық бақылау

комитеті» РММ төрағасының

20 ж. «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен

БЕКІТІЛГЕН

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

**1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

 [САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

**2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Периндоприл

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат -* 10 мг периндоприл аргинині (….. мг периндоприлге баламалы),

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар:

[ҚР НҚ ЖӘНЕ 10 БҰЙРЫҚТЫҢ 17 ҚОСЫМШАСЫНА СӘЙКЕС]

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

**3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

[Сипаттамасы ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**4. КЛИНИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕР**

**4.1 Қолданылуы**

- артериялық гипертензияны емдеу

- клиникалық көріністері бар жүрек жеткіліксіздігін емдеу

- миокард инфарктісі және/немесе анамнезінде реваскуляризациясы бар пациенттерде жүрекке қатысты құбылыстар қаупін төмендету

**4.2Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

**Дозалау режимі**

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

*Артериялық гипертензиныя емдеу кезінде*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] монотерапия түрінде немесе басқа гипотензиялық препараттармен біріктіріп пайдаланылуы мүмкін (4.3, 4.4, 4.5 және 5.1 бөлімдерді қараңыз).

Тәулігіне бір рет таңертең қабылдағанда ұсынылатын бастапқы доза 5 мг құрайды.

«Ренин-ангиотензин-альдостерон» жүйесін айқын белсенділенуі кезінде (атап айтқанда, реноваскулярлық гипертензиясы, электролиттік бұзылулары және/немесе айналымдағы қан көлемі (АҚК) төмендеген, жүрек функциясының декомпенсациясы немесе ауыр гипертензиясы) бар пациенттерде бастапқы дозаны қабылдағаннан кейін артериялық қысымның айқын төмендеуі мүмкін. Мұндай пациенттерді емдеуді 2,5 мг дозадан медициналық бақылаумен бастау ұсынылады.

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

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емнің басында клиникалық көріністері бар артериялық гипертензия дамуы мүмкін, егер пациент бір мезгілде диуретиктермен емделсе, мұндай ықтималдығы артады. Сондықтан препаратты тағайындағанда сақ болу керек, өйткені бұл пациенттерде электролиттер тапшылығы және/немесе АҚК жеткіліксіз болуы мүмкін.

Мүмкіндігінше, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу басталғанға дейін 2-3 күн бұрын диуретиктерді қабылдау тоқтатылуы тиіс.

Егер гипертензиясы бар пациенттерде диуретиктер қабылдауды тоқтата тұру мүмкін болмаса, онда [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді 2,5 мг дозадан бастаған жөн. Бүйрек функциясы мен сарысудағы калий деңгейінің мониторингі жүргізілуі тиіс. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын артериялық қысымның реакциясына байланысты түзету керек. Қажет болса, диуретиктер қабылдауды қайта бастауға болады.

Егде жастағы пациенттерді емдеуді 2,5 мг дозадан бастап біртіндеп ұлғайта отырып, емдеу басталғаннан кейін бір айдан кейін 5 мг дейін, содан кейін бүйрек функциясына байланысты 10 мг дейін (төмендегі кестені қараңыз) көбейту керек.

*Клиникалық көріністері бар жүрек жеткіліксіздігі*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын диуретиктермен және/немесе дигоксинмен және/немесе бета-блокаторлармен біріктіріп қолдануды мұқият медициналық қадағалаумен бастау қажет,ұсынылатын бастапқы доза таңертең 2,5 мг құрайды. Төзу қабілеті жақсы болған жағдайда емдеу басталғаннан кейін 2 аптадан соң дозаны күніне бір рет 5 мг дейін арттыруға болады.Дозаны осындай түзету үшін негіздеме әрбір нақты пациенттің клиникалық реакциясы болуы тиіс.

Ауыр жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді және қауіп дәрежесі жоғары (бүйрек функциясы бұзылған және электролиттік бұзылу тенденциясына ие, диуретиктермен және/немесе тамыр кеңейтетін препараттармен бір мезгілде емделетін пациенттер) басқа пациенттерді емдеудің басы жіті медициналық бақылаумен жүруі тиіс.

Клиникалық көріністері бар гипотензия қаупі жоғары пациенттердің, мысалы, гипонатриемиясы бар немесе онсыз электролиттер тапшылығына ұшыраған пациенттердің, гиповолемиясы бар пациенттердің немесе диуретиктердің жоғары дозаларымен емделетін пациенттердің [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдау басталғанға дейін көрсетілген жай-күйлерге мүмкіндігінше түзету жүргізгені жөн. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емді бастағанға дейін және соның барысында артериялық қысымды, бүйрек функциясын және сарысудағы калий деңгейін мұқият бақылап отыру керек.

*Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдауды екі апта ішінде күніне бір рет 5 мг дозадан бастау керек, содан кейін бүйрек функциясына байланысты және 5 мг дозаны жақсы көтере алатын жағдайда күніне бір рет 10 мг дейін ұлғайту керек.

Егде жастағы пациенттерге емді бір апта ішінде күніне бір рет 2,5 мг дозасынан, содан кейін бір апта ішінде күніне бір рет 5 мг бастаған жөн, содан кейін – бүйрек функциясына байланысты күніне бір рет қабылдаған жағдайда тәуліктік дозаны 10 мг дейін ұлғайтқан жөн («Бүйрек функциясы бұзылған кезде дозаны түзету» 1 кестені қараңыз). Дозаны алдыңғы, неғұрлым төмен дозаға жақсы төзген жағдайда ғана арттыруға болады.

**Пациенттердің ерекше топтары**

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге арналған доза төменде берілген 1 кестеге сәйкес креатинин клиренсіне байланысты таңдап алынуы тиіс:

**1 кесте: Бүйрек функциясы бұзылған кезде дозаны түзету**

|  |  |
| --- | --- |
| Креатинин клиренсі (мл/мин) | Ұсынылатын доза |
| КК≥ 60 | Күніне 5 мг |
| 30 < КК< 60 | Күніне 2,5 мг |
| 15 < КК< 30 | Күніне 2,5 мг күн ара |
| Гемодиализде жүрген пациенттер\* |
| КК < 15 | Диализ күні 2,5 мг |

\* Периндоприлаттың диализдік клиренсі 70 мл/мин құрайды.

Гемодиализден өтіп жүрген пациенттер препаратты диализден кейін қабылдауы тиіс.

*Бауыр функциясы бұзылған пациенттер:*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

*Балалар мен жасөспірімдер:*

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

Қазіргі уақытта бар деректер 5.1 бөлімінде сипатталған, бірақ бұл жағдайда препаратты тағайындау бойынша қандай да бір ұсынымдарды беру мүмкін емес.

Сондықтан препаратты балалар мен жасөспірімдерге тағайындау ұсынылмайды.

**Қолдану тәсілі**

Пероральді.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] таңертең, тамақтың алдында күніне бір рет қабылдау ұсынылады.

**4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

* әсер етуші затқа, 6.1 бөлімінде аталған қосымша заттардың кез келгеніне немесе АӨФ кез келген басқа тежегішіне жоғары сезімталдық
* осының алдында АӨФ тежегіштерімен емделуге байланысты болған анамнездегі ангионевроздық ісіну
* тұқым қуалайтын немесе идиопатиялық ангионевроздық ісіну
* жүктіліктің екінші және үшінші триместрі
* [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қант диабетінен немесе бүйрек жеткіліксіздігінен (ШСЖ <60 мл/мин/1,73 м²) зардап шегіп жүрген пациенттердің құрамында алискирен бар препараттармен бір мезгілде қолдануы
* сакубитрил/валсартан терапиясымен бір мезгілде қолдану. Сакубитрил/валсартанның соңғы дозасын қабылдау мен [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] мен емдеуді бастау арасында кем дегенде 36 сағат аралықты сақтау керек
* қан теріс зарядталған беткі жақтармен жанасатын экстракорпоральді

 емшаралар

* бүйрек артериясының айқын екі жақты стенозы немесе жалғыз қызмет атқаратын бүйрек артериясының стенозы
* тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферменті тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар адамдар
* 18 жасқа толмаған балалар мен жасөспірімдер

**4.4Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

*Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емнің бірінші айы ішінде тұрақсыз стенокардия дамыған кезде емді жалғастырғанға дейін артықшылықтары мен қауіптерін бағалау керек.

*Артериялық гипотензия*

АӨФ тежегіштері АҚ кенеттен төмендеуін туындатуы мүмкін. Артериялық гипертензия барысы асқынбаған пациенттерде симптоматикалық артериялық гипотензия сирек дамиды. АҚК төмендеген пациенттерде АҚ-ның шамадан тыс төмендеу қаупі жоғарылайды, бұл диуретиктермен емдеу аясында, тұзсыз қатаң диета сақтағанда, гемодиализде, диареяда және құсқанда, сондай-ақ рениннің белсенділігі жоғары артериялық гипертензияның ауыр дәрежесі бар пациенттерде білінуі ықтимал. Симптоматикалық артериялық гипотензия бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар және онсыз жүрек функциясының клиникалық біліністері бар пациенттерде байқалуы мүмкін. Бұл қауіп жүрек функциясының ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде жоғары дозалардағы «ілмектік» диуретиктерді қабылдауға, гипонатриемияға немесе бүйрек функциясының функциональді жеткіліксіздігіне реакция ретінде болуы мүмкін.[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емделу кезінде симптоматикалық артериялық гипотензияның даму қаупі жоғарылаған пациенттерде АҚ, бүйрек функциясын және қан сарысуындағы калий мөлшерін  мұқият бақылау қажет.

Осындай тәсіл ЖИА және цереброваскулярлық ауруы бар, айқын артериялық гипотензиясы миокард инфарктісіне немесе ми қан айналымының бұзылуына әкеп соғуы мүмкін пациенттерде қолданылады.

Артериялық гипотензия дамыған жағдайда пациент аяқтарын сәл көтеріңкіреп, «шалқасынан жатуға» көшірілуі тиіс. Қажет болған кезде 0,9% натрий хлориді ерітіндісін вена ішіне енгізу жәрдемімен айналымдағы қан көлемін толықтырған жөн. Өткінші артериялық гипотензия препаратты әрі қарай қабылдау үшін кедергі болып табылмайды.АҚК және АҚ қалпына келгеннен кейін емдеу жалғастырылуы мүмкін.

Жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ) бар және АҚ қалыпты немесе төмендеген кейбір пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] АҚ-ды қосымша төмендеуін туындатуы мүмкін. Бұл әсерді алдын ала болжауға болады және әдетте емдеуді тоқтатуды қажет етпейді. АҚ айқын төмендеу симптомдары пайда болған кезде препарат дозасын азайтқан немесе оны қабылдауды тоқтатқан жөн.

*Митральді стеноз/аортальді стеноз/гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия.*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] басқа да АӨФ тежегіштері сияқты, сол жақ қарыншадан шығатын жолдың обструкциясы бар (қолқа стенозы, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия) пациенттерге, сондай-ақ митральді стенозы бар пациенттерге сақтықпен тағайындалуы тиіс.

*Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі минутына 60 мл-ден аз) пациенттерге [САУДАЛЫҚ АТАУЫ]препаратының бастапқы дозасын креатинин клиренс мәндеріне байланысты және содан кейін емдік әсеріне байланысты таңдайды (4.2 бөлімді қараңыз). Мұндай пациенттер үшін қан сарысуындағы креатинин және калий концентрацияларын ұдайы бақылау қажет (4.8 бөлімді қараңыз).

АӨФ тежегіштерімен емдеудің басында кейде дамитын артериялық гипотензия симптоматикалық ЖСЖ бар пациенттердебүйрек функциясының нашарлауына әкелуі мүмкін. Бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігінің дамуы, әдеттегідей, қайтымды болуы мүмкін.

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде (әсіресе бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар болғанда) АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында, әдетте емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтатын, қан сарысуындағы мочевина және креатинин концентрациялары жоғарылауы мүмкін. Реноваскулярлы гипертензияның қосымша болуы мұндай пациенттерде ауыр артериялық гипотензияның және бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің дамуының жоғары қаупіне себепші болады.

Мұндай пациенттерді емдеуді препараттың төменгі дозаларын қолдана және әрі қарай дозаларды талапқа сай таңдай отырып, мұқият медициналық бақылаумен бастайды. Диуретиктермен емдеуді уақытша тоқтатқан және емдеудің алғашқы бірнеше аптасы бойы қан плазмасындағы калий және креатинин мөлшеріне ұдайы бақылау жүргізген жөн.

Бұрын бүйрек қантамырлары ауруларының бар-жоқтығы көрсетілмеген, артериялық гипертензиясы бар кейбір пациенттерде, әсіресе диуретикалық дәрілерді бір мезгілде қолданған кезде, қан сарысуындағы мочевина және креатинин концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Осы өзгерулер әдетте болмашы білінеді және қайтымды сипатта болады. Анамнезінде бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде осы бұзылулардың даму ықтималдылығы жоғары. Мұндай жағдайларда [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын және/немесе диуретикті тоқтату немесе дозаларын азайту қажет болуы мүмкін.

*Гемодиализден өтіп жүрген пациенттер*

Өткізгіштігі жоғары жарғақшалар пайдаланылатын гемодиализде жүрген пациенттерде АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында анафилаксиялық реакциялардың даму жағдайлары байқалды. Жарғақшалардың осындай типін пайдаланғанда АӨФ тежегіштерін тағайындауға жол бермеген жөн. Осындай жағдайларда басқа класқа жататын гипотензиялық препаратты тағайындау немесе басқа типті диализ жарғақшасын пайдалану мүмкіндігін қарастыру керек.

*Бүйрек трансплантациясы*

Пациенттерге бүйрек трансплантациясынан кейін периндоприлді қолдану жөнінде деректер жоқ.

*Реноваскулярлық гипертензия:*

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін қолдану кезінде гипотензия және бүйрек жеткіліксіздігі қаупі жоғарылайды. Диуретиктер бұл жағдайды ауырлатуы мүмкін.Бүйрек функциясының төмендеуі, тіпті бүйрек артериясының бір жақты стенозы бар пациенттерде де, сарысудағы креатинин концентрациясының болмашы өзгерістерімен ғана байқалуы мүмкін.

*Аса жоғары сезімталдық/ангионевроздық ісіну*

АӨФ тежегіштерін, соның ішінде периндоприлді де, қабылдаған кезде сирек жағдайларда және емдеудің кез келген кезеңінде беттің, қолдың және аяқтың, еріннің, шырышты қабықтардың, тілдің, дауыс қатпарларының және/немесе көмейдің ангоневроздық ісінуінің дамуы байқалуы мүмкін. Симптомдар пайда болған кезде препаратты қабылдау дереу тоқтатылуы, ал пациент ісіну белгілері толық жойылғанша бақылауда болуы тиіс. Егер ісіну тек бет пен ерінді ғана қамтыса, онда симптомдарды емдеу үшін антигистаминдік дәрілер қолданылуы мүмкін болса да, оның біліністері әдетте өздігінен қайтады.

Көмейдің ісінуімен қатар жүретін ангионевроздық ісіну өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін. Тілдің, дауыс қатпарларының немесе көмейдің ісінуі тыныс алу жолдарының обструкциясына әкелуі ықтимал. Мұндай симптомдар пайда болған кезде шұғыл емдеу, соның ішінде эпинефринді (адреналинді) тері астына енгізу және/немесе тыныс алу жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету қажет болады.Пациент симптомдар толық және тұрақты жойылғанға дейін медициналық бақылауда болуы тиіс. Анамнезінде АӨФ тежегіштерін қабылдаумен байланысты емес, ангионевроздық ісінуі болған пациенттерде осы топтың препараттарын қабылдаған кезде оның даму қаупі ұлғаюы мүмкін. Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында ішектің ангионевроздық ісінуі дамыды. Бұл ретте кей жағдайларда бұдан бұрынғы ангионевроздық беттің ісінуінсіз және С1-эстеразаның қалыпты деңгейімен, оқшауланған немесе жүректің айнуымен және құсумен біріккен симптом ретінде іштің ауыруы байқалды. Диагноз құрсақ қуысына компьютерлік томография, ультрадыбыстық зерттеулер жәрдемімен немесе хирургиялық араласым кезінде анықталады. АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатқаннан кейін симптомдар жойылды. Сондықтан АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген, іш тұсының ауыруы бар пациенттерде дифференциациялық диагностика жүргізген кезде ішектің ангионевроздық ісінуінің дамуы мүмкін екендігін ескеру қажет.

Ангионевроздық ісіну қаупі жоғарылауының салдарынан периндоприлді сакубитрил/ валсартанмен үйлестіру қарсы көрсетілген.Периндоприлдің соңғы дозасынқабылдау мен сакубитрил/валсартанмен емді бастаудың арасында интервал кемінде 36 сағатты құрауы тиіс. Сакубитрилмен және валсартанмен емдеуді тоқтатқан кезде сакубитрил/валсартанның соңғы дозасын қабылдау мен периндоприлмен емдеуді бастау арасында кемінде 36 сағат өтуі тиіс.

АӨФ тежегіштерін және бейтарап эндопептидаза NEP тежегіштерін (мысалы, рацекадотрил), mTOR тежегіштерін (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндерді (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бір мезгілде қолдану ангионевроздық ісіну қаупін (респираторлық бұзылулармен немесе оларсыз жүретін тыныс алу жолдарының немесе тілдің ісінуі) арттыруы мүмкін. Осыған байланысты АӨФ тежегішін қабылдайтын пациенттерге рацекадотрил, mTOR тежегіштерін (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндер (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) тағайындар алдында пайда мен қауіптің арақатынасын мұқият саралау қажет.

*Төмен тығыздықтағы липопротеин (ТТЛП) аферезі процедурасын жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар*

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде декстран сульфатын пайдалана отырып, ТТЛП аферезі емшарасын жүргізу кезінде өмірге қауіп төндіретін анафилактоидтық реакциялар дамуы мүмкін. Анафилактоидтық реакцияны болдырмау үшін аферездің әрбір емшарасы алдында АӨФ тежегішімен емді уақытша тоқтату керек.

*Десенсибилизация кезіндегі анафилаксиялық реакциялар*

Десенсибилизациялаушы ем, мысалы, жарғақ қанатты жәндіктердің уымен емделу кезінде, АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерде анафилактоидты реакциялардың дамуы жөнінде жекелеген мәлімдемелер бар.Осы пациенттерде осындай реакциялардыАӨФ тежегіштерін уақытша тоқтата тұру жолымен жол берілмеді, бірақ байқамай немесе ұқыпсыздықтан емдеу қайта жаңғырылған жағдайда реакциялар қайтадан дамуы мүмкін.

*Бауыр функциясының бұзылуы*

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында холестаздық сарғаюдың даму синдромының кейде өліммен аяқталатын бауырдың фульминантты некрозына ауысқаны байқалды.Бұл синдромның даму механизмі айқын емес.АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында сарғаю пайда болғанда немесе «бауыр» ферменттерінің белсенділігі елеулі жоғарылағанда препарат қабылдауды тоқтатқан жөн, пациент тиісті медициналық бақылауда болуы тиіс.

*Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия*

АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемия туындауы мүмкін. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде және басқа ауыр соғатын факторлар жоқ болғанда нейтропения сирек дамиды. Иммунодепрессанттарды, аллопуринолды немесе прокаинамидті қабылдау аясында дәнекер тінінің жүйелік аурулары бар пациенттерде, немесе осы қауіп факторлары үйлесімінде, әсіресе бүйрек функциясының бастапқы бұзылулары бар болғанда периндоприл аса сақтықпен қолданған жөн.

Кейбір пациенттерде бірқатар жағдайларда антибиотиктермен қарқынды емдеуге төзімді ауыр инфекциялар пайда болды. Периндоприлді мұндай пациенттерге тағайындағанда қандағы лейкоциттер мөлшерін мезгіл-мезгіл бақылау ұсынылады. Пациенттер дәрігерге инфекциялық аурулардың кез келген белгілері жөнінде (мысалы, тамақтың ауыруы, қызба) мәлімдеп отыруы тиіс.

*Этникалық өзгешеліктер*

Қара нәсілді пациенттерде ангионевроздық ісінудің даму қаупі өте жоғары екендігін ескерген жөн. Қара нәсілді пациенттерде АӨФ басқа тежегіштері сияқты, периндоприлдің артериялық қысымды төмендетуге қатысты тиімділігі азырақ.

Осы әсер артериялық гипертензиясы бар, қара нәсілді пациенттерде рениннің төмен статусы айқын басымдығымен байланысты болуы мүмкін.

*Жөтел*

АӨФ тежегіштерімен емдеу кезінде жөтел жағдайлары анықталды. Терапияны тоқтатқанда басылатын өнімсіз, тоқтаусыз жөтел тән. АӨФ тежегішін қабылдағаннан туындаған жөтелді жөтелдің дифференциалды диагностикасы кезінде ескеру керек.

*Хирургиялық араласу /анестезия*

Ауқымды операциялар жүргізу немесе анестезия үшін артериялық гипотензияны туындататын дәрілерді қолдану жоспарланған пациенттерде периндоприлді қолдану рениннің компенсаторлық босап шығуы аясында ангиотензин II-нің түзілуін бөгеуі мүмкін. Емдеуді операциядан бір тәулік бұрын тоқтатқан жөн. Аталған механизм бойынша артериялық гипотензия дамыған кезде АҚК толықтыру жолымен артериялық қысымды демеген жөн.

*Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия АӨФ тежегіштерімен, соның ішінде периндоприлмен емдеу кезінде дамуы мүмкін. АКФ тежегіштері альдостерон секрециясын тежейтін болғандықтан, гиперкалиемияны тудыруы мүмкін. Бұл әсер әдетте бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде елеусіз болады. Гиперкалиемия қаупінің факторлары бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының төмендеуі, 70 жастан үлкен жас, қант диабеті, кейбір қатар жүретін жағдайлар (дегидратация, жүрек функциясының жедел жеткіліксіздігі, метаболизмдік ацидоз), калий жинақтайтын диуретиктерді (спиронолактон және оның туындылары эплеренон, триамтерен, амилорид сияқты), тағамдық қоспаларды/калий препараттарын немесе ас тұзының құрамында калий бар алмастырғыштарын бір мезгілде қолдану, сондай-ақ қандағы калий мөлшерін арттыруға қабілетті басқа препараттарды (мысалы, гепарин, сондай-ақ триметоприм/сульфаметоксазол ретінде белгілі ко-тримоксазол) қолдану болып табылады. Тағамдық қоспаларды/калий препараттарын, калий жинақтайтын диуретиктерді, ас тұзының құрамында калий бар алмастырғыштарын қолдану әсіресе бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде қандағы калий мөлшерінің едәуір жоғарылауына әкелуі ықтимал. Гиперкалиемия күрделі, кейде жүрек ырғағының фатальді бұзылуларына әкеп соғуы мүмкін.Калий жинақтайтын диуретиктерді және ангиотензин рецепторларының блокаторларын АКФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолдану керек; бұл ретте қан сарысуындағы калий деңгейін және бүйрек функциясын мониторингтеу қажет. Егер периндоприлді және жоғарыда көрсетілген препараттарды бір мезгілде қабылдау қажет болса, емдеу қан сарысуындағы калий деңгейіне ұдайы мониторинг аясында сақтықпен жүргізілуі тиіс. *Қант диабеті бар пациенттер*

Диабетке қарсы пероральді препараттарды немесе инсулин қабылдайтын қант диабеті бар пациенттерге тағайындағанда емнің бірінші айы ішінде қандағы глюкоза концентрациясын ұдайы бақылап отыру қажет (4.5 бөлімді қараңыз).

*Литий препараттары*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ]препаратын және литий препараттарын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

*Калий жинақтайтын диуретиктер, калий препараттары, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштар және тағамдық қоспалар*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын және калий жинақтайтын диуретиктерді, сондай-ақ калий препараттарын, құрамында калий бар ас тұзы алмастырғыштарын және тағамдық қоспаларды бір мезгілде тағайындау ұсынылмайды.

*РAAЖ қосарлы блокадасы*

АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II немесе алискирен рецепторларының антагонистерін бірге қолдану артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) қаупін арттыратынын көрсететін деректер бар. Осылайша, АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II немесе алискирен рецепторларының антагонистерін бірге қолдану арқылы РААЖ қосарлы блокадасы ұсынылмайды. Егер қосарлы блокада терапиясы өте қажет деп танылса, оны тек қатаң медициналық бақылауда және бүйрек қызметін, қандағы электролиттердің құрамын және артериялық қысымды үнемі бақылай отырып жүргізу керек.Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен бірге қолдануға болмайды.

*Алғашқы гиперальдостеронизм*

Ренин-ангиотензин жүйесін тежейтін гипертензияға қарсы препараттар әдетте бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациенттерде тиімсіз. Осыған байланысты бұл препаратты қолдану ұсынылмайды.

*Жүктілік*

Жүктілік кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдауды бастамаған жөн. Егер АӨФ тежегіштерімен терапияны жалғастыру өте қажет деп саналмаса, онда жүктілікті жоспарлайтын пациенттер жүктілік кезінде қауіпсіз бейіні белгіленген баламалы гипотензиялық емдеуге көшуі тиіс.Жүктілік фактісі расталғаннан кейін, АӨФ тежегішін қабылдауды дереу тоқтату және қажет болған жағдайда емдеудің баламалы түріне өту керек.

*Қосымша заттар*

*Лактоза*

Таблеткалар құрамында лактоза бар, сондықтан препаратты галактоза жақпаушылығы, Lapp (ЛАПП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар адамдарға қолдануға болмайды.

*Натрий деңгейі*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] құрамында бір таблеткада көп дегенде 1 ммоль натрий (23 мг) кездеседі, яғни құрамында натрий жоққа тән.

**4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

Клиникалық зерттеу деректері ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РAAЖ) қосарлы блокадасы АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II немесе алискрен рецепторларының блокаторларын бірге қабылдау арқылы РAAЖ-қа әсер ететін бір затты қабылдаумен салыстырғанда гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының төмендеуі (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) сияқты жағымсыз құбылыстардың жоғары жиілігіне байланысты екенін көрсетті.

*Ангионевроздық ісіну қаупін арттыратын дәрілік препараттар*

Ангионевроздық ісіну қаупін арттыратын болғандықтан АӨФ тежегіштерін сакубитрилмен/валсартанмен бір мезгілде қолдануға болмайды. (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз). Периндоприлдің соңғы дозасын қабылдау және сакубитрил/валсартанмен емдеуді бастау арасындағы аралық кемінде 36 сағатты құрауы тиіс.Сакубитрил/валсартанның соңғы дозасын қабылдау мен периндоприлмен емдеудің басталуы арасында кемінде 36 сағат аралықты сақтау қажет (4.3 және 4.4 бөлімді қараңыз).

АӨФ тежегіштерін рацекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы,сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бір мезгілде қолдану ангионевроздық ісінудің жоғары қаупіне әкелуі мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз).

*Гиперкалиемияны туындататын дәрілік препараттар*

Қан сарысуындағы калий мөлшері әдетте қалыпты шектерде қалғанымен, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] қабылдаған кейбір пациенттерде гиперкалиемия пайда болуы мүмкін. Триметоприм амилорид сияқты калий сақтайтын диуретик ретінде әрекет ететіні белгілі болғандықтан, кейбір дәрілік препараттар немесе дәрілік препараттардың емдік топтары: алискирен, калий тұздары, калий сақтайтын диуретиктер (мысалы, спиронолактон, триамтерен немесе амилорид), АӨФ тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының блокаторлары, ҚҚСД, гепарин, циклоспорин, такролимус, триметоприм және ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) сияқты иммунодепрессанттар гиперкалиемияның даму ықтималдығын арттыруы мүмкін. Осы препараттарды біріктіріп қабылдау гиперкалиемияның туындау қаупін арттырады. Осыған байланысты [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының жоғарыда аталған препараттармен біріктірілуі ұсынылмайды. Егер бір мезгілде қолдану көрсетілсе, оларды сақтықпен және қан сарысуындағы калий деңгейіне жиі мониторинг жүргізе отырып қолдану керек.

*Бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілген*

*Алискирен*

Қант диабеті бар немесе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде гиперкалиемия, бүйрек функциясының нашарлауы және жүрек-қантамыр ауруларының жиілеуі және өлім қаупі ұлғаяды.

*Экстракорпоральді процедуралар*

Гидравликалық өткізгіштігі жоғары белгілі бір жарғақшалармен диализ немесе гемофильтрация (мысалы, полиакрилонитрилді жарғақшалар) секілді теріс зарядталған беттермен қанның жанасуына әкелетін экстракорпоральды процедуралар және тығыздығы төмен липопротеиндер  аферезі сияқты қанды теріс зарядталған беткеймен жанастыратын экстракорпоральді ем. Егер мұндай ем талап етілсе, онда диализдік жарғақшаның басқа типін немесе  гипотензиялық препараттың басқа класын қолдануға зейін қою керек.

*Бір мезгілде қолдану ұсынылмайды*

*Алискирен*

Қант диабеті жоқ немесе бүйрек функциясы бұзылмаған пациенттерде гиперкалиемия, бүйрек функциясының нашарлауы және жүрек-қантамыр ауруларының жиілеуі және өлім қаупі ұлғаюы мүмкін.

*АӨФтежегішімен және ангиотензин рецепторларының блокаторларымен біріктірілген ем*

Әдебиеттерде атеросклероз ауруы, жүрек функциясының жеткіліксіздігі анықталған немесе нысана ағзалары зақымдалған қант диабеті бар пациенттерде АӨФ тежегіштерімен және АРА II бір мезгілде емдеу, РААЖ-ге ықпал ететін бір препаратты ғана қолданумен салыстырғанда, артериялық гипотензияның, естен танудың, гиперкалиемияның даму және бүйрек функциясының нашарлау (бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігін қоса) жиілігінің өте жоғары болуымен байланысты екендігі мәлімделген. Қосарлы блокада (мысалы, АӨФ тежегішін АРА II-мен біріктіргенде) бүйрек функциясы, калий мөлшері және артериялық қысымның мұқият бақыланатын жеке жағдайлармен шектелуі тиіс.

*Эстрамустин*

Бір мезгілде қабылдаған кезде ангионевроздық ісіну сияқты жағымсыз реакциялардың жоғары қаупі бар.

*Калий жинақтайтын диуретиктер (мысалы, триамтерен, амилорид  және т.б.), калий (тұздары)*

Гиперкалиемия (өліммен аяқталуы мүмкін), әсіресе бүйрек функциясының бұзылуында (гиперкалиемиямен байланысты қосымша әсерлер).

Периндоприлді жоғарыда аталған дәрілік препараттармен біріктіру ұсынылмайды. Дегенмен, бір мезгілде қолдану көрсетілген болса, оларды сақтық шараларын сақтай отырып және қан сарысуындағы калий деңгейін ұдайы бақылаумен қолданған жөн.

Жүрек функциясының жеткіліксіздігінде спиронолактонды қолдану ерекшеліктері әрі қарай мәтінде сипатталған.

*Литий препараттары*

Литий препараттарын және АӨФ тежегіштерін бір мезгілде қолданғанда қан сарысуындағы литий концентрациясының қайтымды артуы және осыған байланысты уытты әсерлер білінуі мүмкін. Периндоприлді және литий препараттарын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.Осындай ем жүргізу қажет болғанда қан плазмасындағы литий концентрациясына ұдайы бақылау жүргізген жөн.

*Аса сақтықты қажет ететін бір мезгілде қолдану*

Диабетке қарсы дәрілер (инсулин, пероральді гипогликемиялық препараттар)

Эпидемиологиялық зерттеулер бойынша АӨФ тежегіштерін қолдану инсулиннің және ішке қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілердің гипогликемиялық әсерін гипогликемия дамығанша күшейтуі мүмкін. Әдеттегідей, бұл бір мезгілде ем жүргізудің алғашқы апталарында және бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде байқалады.

*Баклофен*

АӨФ тежегіштердің гипотензиялық әсерін күшейтеді. Артериялық қысым деңгейін, қажет болған жағдайда, гипотензиялық препараттардың дозасын мұқият бақылаған жөн.

Диуретиктер (калий жинақтайтын диуретиктерден өзге)

Диуретиктерді қабылдап жүрген, әсіресе АҚК төмендеген және/немесе тұз тапшылығы бар пациенттерде даму қаупін периндоприлмен емдеуді бастар алдында диурездік дәрілерді қабылдауды тоқтату, жоғалған сұйықтықтың немесе тұздардың орнын толтыру, сондай-ақ периндоприлді төмен дозада тағайындап, әрі қарай оны біртіндеп арттыру жолымен азайтуға болатын АӨФ тежегішімен емдеудің бас кезінде артериялық қысымның шамадан тыс төмендеуі байқалуы мүмкін.

*Артериялық гипертензияда,* егер мұның алдында диуретиктермен емдеу тұз тапшылығын/АҚК төмендеуін туындатса, АӨФ тежегішімен емдеуді бастар алдында диуретик қабылдауды тоқтатып, кейіннен калий жинақтайтын диуретикті енгізу, немесе АӨФ тежегішін қабылдауды аз дозадан бастап, кейіннен оны арттыру қажет.

*Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі жағдайында диуретиктерді қолданғанда* АӨФ  тежегішін қабылдауды, мүмкіндігінше, қатар қолданылатын диуретиктің дозасын алдын ала төмендеткеннен кейін, өте төмен дозадан бастаған жөн.

Барлық жағдайларда АӨФтежегішімен терапияны бастағаннан кейін алғашқы бірнеше апта ішінде бүйрек функциясына (креатинин деңгейіне) мұқият мониторинг жүргізу қажет.

*Калий жинақтайтын диуретиктер (эплеренон, спиронолактон)*

Эплеренонды немесе спиронолактонды тәулігіне 12,5 мг-ден 50 мг-ге дейінгі дозаларда және АӨФ тежегіштерін төмен дозаларда қолдану:

Бұрын АӨФ тежегіштерін және «ілмектік» диуретиктерді қолданған және сол жақ қарыншаның лықсу фракциясы < 40%, NYHA жіктеуі бойынша II - IV функционалды класқа жататын жүрек функциясының жеткіліксіздігін емдегенде әсіресе препараттардың осы біріктірілімдеріне қатысты нұсқауларды сақтамаған жағдайда гиперкалиемия қаупі (өліммен аяқталуы мүмкін) бар.

Осы біріктірілімді қолданар алдында гиперкалиемияның және бүйрек функциясының бұзылмағанына көз жеткізу қажет.

Қанда креатинин және калий концентрациясын ұдайы бақылау ұсынылады: емдеудің алғашқы айында апта сайын және кейін ай сайын.

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП), күніне ≥ 3 г ацетилсалицил қышқылынқоса.

АӨФ тежегіштерін ҚҚСП-пен (ацетилсалицил қышқылы қабынуға қарсы әсер ететін дозада, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) тежегіштері және селективті емес ҚҚСП) бір мезгілде қолдану АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. АӨФ тежегіштерін және ҚҚСП бір мезгілде қолдану әсіресе  бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде, бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігінің дамуын қоса, бүйрек функциясының нашарлауына, және қан сарысуындағы калий мөлшерінің артуына әкелуі ықтимал. Осы біріктірілімді әсіресе егде жастағы пациенттерге тағайындағанда сақ болған жөн. Пациенттер сұйықтықтың талапқа сай мөлшерін алуы тиіс және бүйрек функциясын емді бастау кезінде де, сонымен қатар емдеу барысында да мұқият бақылау ұсынылады.

*Белгілі бір сақтықты қажет ететін бір мезгілде қолдану*

*Гипотензиялық препараттар және вазодилататорлар*

Периндоприлдің гипертензияға қарсы әсері, қысқа әсерлі немесе ұзақ әсерлі нитраттарды қоса, басқа *гипотензиялық,* қантамырларды кеңейтетін дәрілермен бір мезгілде қолданғанда күшеюі мүмкін.

Трициклді антидепрессанттар/Психозға қарсы препараттар/Анестезиялық препараттар:

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

##### Симпатомиметиктер

Симпатомиметиктер АӨФ  тежегіштерінің гипотензиялық әсерін төмендетуі мүмкін.

Алтын

Алтын препаратын (натрий ауротиомалаты) вена ішіне қабылдап жүрген пациенттерде АӨФ тежегіштерін, соның ішінде периндоприлді қолданған кезде нитритоидты реакциялар – бет терісінің гиперемиясын, жүректің айнуын, құсуды, артериялық гипотензияны қамтитын симптомдық кешеннің болғаны сипатталған.

**4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Жүктілік*

Жүктіліктің бірінші триместрі кезінде АӨФ тежегіштерін қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімді қараңыз). АӨФ тежегіштерін жүктіліктің екінші және үшінші триместрлерінде қолдану қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімді қараңыз).

Жүктіліктің алғашқы триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдағанда тератогендік қауіп жөнінде қазіргі таңда эпидемиологиялық деректер жоқ. Алайда шарананыңдамуы бұзылулары туындау қаупінің аздап артатындығын жоққа шығаруға болмайды. АӨФ тежегіштерін қолдану кезінде жүктілікті жоспарлаған кезде немесе ол басталғанда препарат қабылдауды дереу тоқтатқан және, қажет болғанда, жүктілікте қолдану қауіпсіздігінің бейіні айғақталған басқа гипотензиялық емді тағайындаған жөн.

Жүктіліктің II және III триместрлерінде шаранаға АӨФ тежегіштерінің әсері оның даму бұзылыстарына (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бассүйек оссификациясының баяулауы) және жаңа туған нәрестелерде асқынулардың дамуына (бүйрек жеткіліксіздігі, артериялық гипотензия, гиперкалиемия) әкелуі мүмкін.

Егер пациент жүктіліктің ІІ немесе ІІІ триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдаса, бассүйектің жай-күйіне және бүйрек функциясына баға беру үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізу ұсынылады.

Жүктілік кезінде анасыАӨФ тежегіштерін қабылдаған жаңа туған нәрестелер артериялық гипотензияның даму қаупіне байланысты бақылауда болуы тиіс.

*Емізу кезеңі*

Қазіргі таңда периндоприлдің емшек сүтіне бөлініп шығатындығы-шықпайтындығы анықталған жоқ. Емізу кезеңінде периндоприлді қолдануға қатысты ақпараттың жоқ болуы салдарынан, оны қабылдау ұсынылмайды. Емшек емізу кезеңінде, әсіресе жаңа туған нәрестелерде немесе шала туған балаларда, қауіпсіздік бейіні көбірек зерттелген басқа препараттарды қолданған дұрыс.

*Фертильділік*

Репродуктивтік функцияға немесе шарананың дамуына ықпалы білінген жоқ.

**4.7 Көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Периндоприл автокөлікті жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне тікелей ықпалын тигізбейді, бірақ кейбір пациенттерде, әсіресе емнің басында немесе басқа гипотензиялық препаратпен біріктіргенде төмен артериялық қысыммен байланысты жекелеген реакциялар дамуы мүмкін.

Нәтижесінде автокөлікті немесе басқа механизмдерді басқару қабілеті бұзылуы мүмкін.

**4.8 Жағымсыз реакциялар**

Периндоприл қауіпсіздігінің бейіні АӨФ тежегіштерінің қауіпсіздік бейінімен сәйкес келеді:

Клиникалық зерттеулер барысында анықталған және периндоприл қолдану кезінде байқалған ең жиі жағымсыз әсерлер: бас айналуы, бас ауыруы, парестезия, вертиго, көрудің бұзылуы, құлақтың шуылдауы, гипотензия, жөтел, ентігу, іштің ауыруы, іштің қатуы, диарея, дәм сезінудің бұрмалануы, диспепсия, жүрек айнуы, құсу, қышыну, бөртпе, бұлшықеттің түйілуі және астения.

Жағымсыз реакциялар тізбесінің кестесі

*Клиникалық зерттеу және/немесе нарыққа шығарылғаннан кейін периндоприлді қолдану барысында* мынадай жағымсыз әсерлер анықталды (жиілігі бойынша ұсынылған): *өте жиі* (≥1/10); *жиі* (≥1/100, <1/10); *жиі емес* (≥1/1000,<1/100); *сирек* (≥1/10000,<1/1000); *өте сирек* (<1/10000), *белгісіз* (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

| **MedDRA****Ағзалар жүйесінің класы** | **Жағымсыз реакциялар** | **Жиілігі** |
| --- | --- | --- |
| **Қан түзу және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар:**  | Эозинофилия | Жиі емес\*  |
| Агранулоцитоз немесе панцитопения  | Өте сирек  |
| Гемоглобиннің және гематокриттің төмендеуі  | Өте сирек  |
| Лейкопения / нейтропения | Өте сирек  |
| Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназаның туа біткен жеткіліксіздігі бар пациенттердегі гемолиздік анемия (4.4 бөлімді қараңыз) | Өте сирек |
| Тромбоцитопения | Өте сирек |
| **Эндокриндіжүйе тарапынан бұзылулар** | Антидиуретикалық гормонның жеткіліксіз секреция синдромы (АГЖСС) | Сирек |
| **Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар** | Гипогликемия (4.4 және 4.5 бөлімдер+ді қараңыз) | Жиі емес\* |
| Гиперкалиемия, емдеуді тоқтатқанда қайтымды(4.4 бөлімді қараңыз) | Жиі емес\* |
| Гипонатриемия | Жиі емес\* |
| **Психика тарапынан бұзылулар**  | Депрессия | Сирек |
| Көңіл-күйдің ауыспалылығы | Жиі емес  |
| Ұйқының бұзылуы | Жиі емес  |
| **Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар** | Бас айналу  | Жиі  |
| Бас ауыру  | Жиі |
| Парестезия | Жиі |
| Вертиго  | Жиі |
| Ұйқышылдық  | Жиі емес\*  |
| Естен тану | Жиі емес\* |
| Сананың шатасуы | Өте сирек |
| **Көру ағзасы тарапынан бұзылулар** | Көру қабілетінің бұзылуы  | Жиі |
| **Есту ағзасы және тепе-теңдік тарапынан бұзылулар** | Құлақтың шуылдауы | Жиі |
| **Жүрек тарапынан бұзылулар** | Жүректің қағуын сезіну | Жиі емес\* |
| Тахикардия | Жиі емес\* |
| Стенокардия (4.4 бөлімді қараңыз) | Өте сирек  |
| Аритмия | Өте сирек |
| Жоғары қауіп тобындағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуінен туындаған инфаркт (4.4 бөлімді қараңыз) | Өте сирек |
| **Қантамырлар тарапынан бұзылулар** | Гипотензия (және гипотензиямен байланысты әсерлер) | Жиі  |
| Васкулит | Жиі емес\*  |
| Толқындар | Cирек\* |
| Инсульт, жоғары қауіпті топтағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуінен туындауы мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз) | Өте сирек |
| Рейно синдромы | Белгісіз |
| **Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар** | Жөтел | Жиі |
| Ентігу | Жиі |
| Бронх түйілуі  | Жиі емес  |
| Эозинофильді пневмония  | Өте сирек  |
| Ринит | Өте сирек  |
| **Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар** | Іштің ауыруы | Жиі |
| Іштің қатуы | Жиі |
| Диарея | Жиі |
| Дәм сезудің бұрмалануы | Жиі |
| Диспепсия | Жиі |
| Жүрек айнуы | Жиі |
| Құсу | Жиі |
| Ауыздың құрғауы  | Жиі емес  |
| Панкреатит | Өте сирек |
| **Бауыр және өт қабы тарапынан бұзылулар** | Цитолиздік немесе холестаздық гепатит (4.4 бөлімдіқараңыз) | Өте сирек |
| **Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар**  | Қышыну | Жиі |
| Бөртпе | Жиі |
| Есекжем (4.4 бөлімді қараңыз) | Жиі емес  |
| Беттің, аяқ-қолдың, еріннің, шырышты қабықтардың, тілдің, дауыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуі (4.4 бөлімді қараңыз) | Жиі емес  |
| Жарыққа сезімталдық реакциялары | Жиі емес\*  |
| Пемфигоид | Жиі емес\* |
| Гипергидроз | Жиі емес  |
| Псориаздың нашарлауы | Сирек\* |
| Көпформалы эритема  | Өте сирек |
| **Тірек-қимыл аппараты мен дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар** | Бұлшықеттің құрысуы | Жиі |
| Артралгия | Жиі емес\* |
| Миалгия | Жиі емес\* |
| **Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар** | Бүйрек жеткіліксіздігі | Жиі емес  |
| Жедел бүйрек жеткіліксіздігі  | Өте сирек |
| Анурия / олигурия | Сирек\* |
| **Репродуктивтік жүйе және кеуде  тарапынан бұзылулар**  | Эректильді дисфункция | Жиі емес  |
| **Жалпы сипаттағы және препаратты енгізу орнындағы бұзылыстар**  | Астения | Жиі  |
| Кеуденің ауыруы  | Жиі емес\*  |
| Дімкәстік | Жиі емес\* |
| Шеткері ісіну | Жиі емес\* |
| Гипертермия | Жиі емес\* |
| **Зертханалық зерттеулер** | Қанда несепнәр мөлшерінің жоғарылауы | Жиі емес\* |
| Қанда креатинин мөлшерінің жоғарылауы  | Жиі емес\* |
| Қанда билирубин мөлшерінің жоғарылауы  | Сирек  |
| Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы | Сирек |
| **Жарақаттар, уланулар және асқынулар** | Құлау  | Жиі емес\* |

*\** *Жиілігі келіп түскен хабарламалардан анықталған жағымсыз құбылыстарға клиникалық зерттеулер нәтижелері бойынша есептелген.*

АӨФ басқа тежегіштерімен қолданғанда антидиуретикалық гормонның жеткіліксіз секреция синдромының (АДГАСС) жағдайлары байқалды. АДГ АСС өте сирек, бірақ периндоприлді қоса алғанда, АӨФ тежегіштерімен емдеудің ықтимал асқынуы болып саналады.

*Клиникалық сынақтар*

EUROPA зерттеудің рандомизацияланған кезеңі барысында елеулі жағымсыз құбылыстар туралы хабарламалар ғана жиналды. Ауыр жанама құбылыстар пациенттердің аздаған мөлшерінде пайда болды: периндоприл қабылдауға бөлінген 6122 пациенттің 16-сында (0,3%) және плацебо қабылдауға бөлінген 6107 пациенттің 12-сінде (0,2%).Периндоприл қабылдаған пациенттердің 6-ында гипотензия, 3-інде ангионевроздық ісіну және 1-інде жүректің кенеттен тоқтауы байқалды. Жөтел, гипотензия немесе басқа жағымсыздық себебінен зерттеуден плацебо тобына қарағанда (2,1%, n=129) периндоприлмен емдеу тобындағы пациенттер көп болды (6,0%, n=366).

**Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**4.9** **Артық дозалануы**

Адамдарда артық дозалануы туралы қолжетімді деректер шектеулі.

*Симптомдар*

АӨФ тежегіштерінің артық дозалануынан туындаған ықтимал симптомдар: гипотензия, циркуляторлы шок, электролиттік теңгерімнің бұзылулары, бүйрек жеткіліксіздігі, гипервентиляция, тахикардия, жүрек қағуының күшеюі, брадикардия, бас айналу, мазасыздық және жөтел.

*Емі*

Артық дозаланған жағдайда 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісімен вена ішіне инфузия жүргізу ұсынылады. Гипотензия дамыған жағдайда пациент шалқасынан жатқызылуы тиіс. Мүмкіндігінше,  ангиотензин II-мен инфузия түрінде емдеу және/немесе катехоламиндерді вена ішіне енгізу нұсқаларын қарастырған жөн. Периндоприл ағзадан гемодиализ арқылы шығарылады. Терапияға резистентті брадикардия жағдайында электрокардиостимуляция жүргізу қолданылады. Өмір үшін маңызды көрсеткіштерді, электролиттер деңгейін және қан сарысуындағы креатининді үнемі бақылап отыру керек.

**5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

*Фармакотерапиялық тобы:* Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин-өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері, қарапайым. Периндоприл

АТХ коды: C09AA04

*Әсер ету механизмі*

Периндоприл - фермент тежегіші, ол ангиотензин I-ді ангиотензин II-ге (ангиотензин-өзгертуші фермент, АӨФ) айналдырады. Өзгертуші фермент немесе киназа – бұл экзопептидаза, ол ангиотензин I  тамыр тарылтатын ангиотензин II айналдыруға мүмкіндік береді, сондай-ақ тамыр кеңейтетін брадикининнің белсенді емес гептапептидке дейін ыдырауын тудырады. АӨФ тежегіші қан плазмасындағы ангиотензин II төмендеуіне әкеледі, бұл қан плазмасындағы ренин белсенділігінің жоғарылауына (ренин босап шығуының теріс кері байланысын тежеу есебінен) және альдостерон бөлінуінің төмендеуіне әкеледі. АӨФ брадикининнің белсенділігін тежейтіндіктен, АӨФ тежелуі, сондай-ақ айналмалы және жергілікті калликреин-кинин жүйесінің белсенділігін арттыруға (сондай-ақ простагландин жүйесінің белсенділігін арттыруға) әкеледі. Бұл механизм АӨФ тежегіштерінің гипотензиялық әсері туындауына ықпал етуі мүмкін және жағымсыз әсерлердің кейбірін (мысалы, жөтел) ішінара тудыруы мүмкін.

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

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздік*

Гипертензия

Периндоприл артериялық гипертензия кезінде кез келген дәрежеде әсер етеді: әлсіз, орташа және ауыр; систолалық және диастолалық артериялық қысымды шалқадан жатқанда да, тұрған күйде де төмендетеді.

Периндоприл шеткері қантамырлары кедергісін азайтады, бұл артериялық қысымның төмендеуіне әкеледі, нәтижесінде жүректің жиырылу жиілігіне әсер етпей, шеткері қан ағымы ұлғаяды.

Әдетте бүйрек қан ағымы артады, ал гломерулярлық сүзу жылдамдығы 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 төменгі белсенділігі кезіндегі әсері барынша жоғары белсенділік кезіндегі әсердің шамамен 87-100 % құрайды.

Артериялық қысымның төмендеуі тез басталады. Емдеуге сезімтал пациенттерде артериялық қысымның қалыпқа келуі бір ай бойы жүреді және тахифилаксия туындауынсыз сақталады.

Емдеуді тоқтату доғару синдромының дамуымен бірге болмайды.

Периндоприл сол жақ қарыншаның гипертрофиясын азайтады.

Адамда периндоприл қантамырларын кеңейтетін әсер береді. Ол ірі артериялардың серпімділігін жақсартады және кіші артериялардың ағынын/саңылауын азайтады.

АӨФ тежегішінің тиазидті диуретикпен біріктірілуі аддитивті синергизмге әкеледі. АӨФтежегішінің тиазидті препаратымен біріктірілуі, сондай-ақ диуретиктерді қабылдағанда пайда болатын гипокалиемия қаупін төмендетеді.

*Жүрек жеткіліксіздігі*

Периндоприл алдыңғы жүктеме мен кейінгі жүктемені төмендету арқылы жүректің жұмысын азайтады.

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді зерттеу:

* жүректің сол және оң жақ қарыншалар толу қысымының төмендеуі;
* шеткері қантамырлардың жалпы кедергісін төмендету;
* бір минуттық жүрек лықсуының жоғарылауы және жүрек индексінің жақсаруы.

Салыстырмалы зерттеулерде жеңіл немесе орташа дәрежедегі жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттердің 2,5 мг периндоприл аргининді бірінші қабылдауы плацебоға қарағанда артериялық қысымның айтарлықтай төмендеуін тудырмады.

*Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы бар пациенттер*

EUROPA зерттеуі 4 жылғасозылды, бұл көп орталықты, халықаралық, рандомизацияланған, плацебо-бақылаумен салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеу болды.

18 жастан асқан он екі мың екі жүз он сегіз (12218) пациент 8 мг трет-бутиламин (бұл 10 мг периндоприл аргининіне баламалы) (n=6110) немесе плацебо (n=6108) қабылдау үшін рандомизациядан өтті.

Зерттеу популяциясында жүрек жеткіліксіздігінің клиникалық белгілері жоқ жүрек ишемиялық ауруы анықталған. Жалпы, пациенттердің 90%-ы бұрын миокард инфарктісін және/немесе коронарлық артерияның реваскуляризациясын бастан кешкен. Пациенттердің көпшілігі антиагреганттар, гиполипидемиялық препараттарды және бета-адреноблокаторларды қоса, зерттелетін препаратты дәстүрлі қабылданған терапияға қосымша алған.

Тиімділіктің негізгі өлшемі жүрек-қантамыр өлімінің композиттік қосындысы, бейфатальді миокард инфарктісі және/немесе реанимациясы сәтті жүректің тоқтауы болды. 8 мг периндоприл трет-бутиламинмен емдеу (бұл 10 мг периндоприл аргининіне тең) күніне бір рет қабылдау кезінде бастапқы соңғы нүктенің 1,9%-ға абсолютті елеулі төмендеуіне (салыстырмалы қауіптің 20%-ға төмендеуі, СА 95% [9,4; 28,6]) - р<0.001) әкелді.

Анамнезінде миокард инфарктісі және/немесе реваскуляризациясы бар пациенттерде абсолюттік 2,2%-ға төмендеуге қол жеткізілді, бұл плацебомен салыстырғанда бастапқы соңғы нүкте бойынша 22,4%-ға (СА 95% [12,0; 31,6] – p<0,001) салыстырмалы қауіптің төмендеуіне (СҚТ) сәйкес келеді.

*Балалар мен жасөспірімдерде қолдану*

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

Шумақтық сүзілу жылдамдығы > 30 мл/мин/1,73 м2 гипертензиясы бар 2-ден 15 жасқа дейінгі 62 пациентті ашық салыстырылмайтын клиникалық зерттеуде пациенттер 0,07 мг/кг орташа дозада периндоприл қабылдаған. Доза пациенттің ерекшеліктеріне және артериялық қысымның жауабына сәйкес жеке тағайындалған, бұл ретте ең жоғары доза күніне 0,135 мг/кг болды.

59 пациент ұзақтығы үш ай кезеңді аяқтады және 36 пациент зерттеудің кеңейтілген кезеңін аяқтады, яғни кем дегенде 24 ай (зерттеудің орташа ұзақтығы: 44 ай) байқалған.

Артерияның систолалық және диастолалық қысымы зерттеуге қосылған сәттен бастап және бұрын басқа гипертензияға қарсы препараттармен ем алған пациенттерде соңғы тексерілгенге дейін тұрақты болып қалды және бұрын ем алмаған пациенттерде төмендеді.

Соңғы тексеруде балалардың 75%-дан астамы артерияның систолалық және диастолалық қысымы 95-процентильден төмен болды.

Қауіпсіздік көрсеткіштері периндоприл үшін белгілі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді.

*Ренин-ангиотензин-альдостеронжүйесінің (РAAЖ) қосарлы блокадасы бойынша клиникалық зерттеу деректері:*

Екі ірі рандомизацияланған бақыланатын зерттеулерде (ONTARGET зерттеуі (монотерапия ретінде және ауқымды соңғы нүктесі бар рамиприлмен біріктірілімде телмисартанды зерттеудің жалғасуы) және VА NEPHRON-D зерттеуі (Ардагерлер істері жөніндегі басқарма пациенттеріндегі диабет кезіндегі нефропатияны зерттеу) ангиотензин II рецепторларының блокаторымен АӨФ тежегіші біріктірілімін қолдануды зерттеген.

ONTARGET зерттеуі анамнезінде жүрек-қан тамырлары немесе цереброваскулярлы аурулар бар пациенттерде немесе ағзалардың ишемиялық зақымдану белгілерімен ұштасқан 2 типті қант диабеті бар пациенттерде жүргізілген зерттеу болып табылады. VA NEPHRON-D зерттеуі - 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде жүргізілген зерттеу.

Бұл зерттеулерде бүйрек және/немесе жүрек-қан тамырлары нәтижелері мен өлім-жітімге елеулі оң әсері анықталмаған, бірақ бұл ретте монотерапиямен салыстырғанда гиперкалиемияның, жедел бүйрек жеткіліксіздігінің және/немесе гипотензияның жоғары қаупі байқалды.

Олардың ұқсас фармакодинамикалық қасиеттерін ескере отырып, бұл нәтижелер басқа АӨФ тежегіштеріне және ангиотензин II рецепторларының блокаторларына да қолданылады.

Осы себептен АӨФ тежегіштерін және ангиотензин II рецепторларының блокаторларын диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде біріктіріп қолдануға болмайды.

ALTITUDE зерттеуі (жүрек-қан тамырлары және бүйрек ауруларының соңғы нүктелерін пайдалана отырып, 2 типті қант диабеті кезінде алискренді зерттеу) 2 типті қант диабеті және созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, жүрек-қан тамырлары ауруы немесе екеуі де бар пациенттерде АӨФ тежегішімен және ангиотензин II рецепторларының блокаторларымен стандартты терапияға алискренді қосудың пайдасын бағалау мақсатындағы зерттеу болып табылады. Зерттеу жағымсыз нәтижелердің жоғары қаупіне байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қан тамырлары аурулары мен инсульттер себебінен болған өлім сандық қатынаста плацебо тобымен салыстырғанда алискрен тобында жиі байқалды, ал қызығушылық тудыратын жағымсыз құбылыстар мен ауыр жағымсыз құбылыстар туралы хабарламалар (гиперкалиемия, гипотензия және бүйрек қызметінің бұзылуы) плацебо тобымен салыстырғанда алискрен тобына қатысты жиі келіп түсті.

**5.2** **Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Сіңірілуі*

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

Периндоприл ізашар дәрі болып табылады. Периндоприлдің қабылданған дозасының 27%-ы қан ағынына белсенді зат периндоприлат түрінде түседі. Белсенді периндоприлаттан басқа организмде тағы да белсенді емес бес метаболит түзіледі. Препаратты қабылдағаннан кейін 3-4 сағаттан соң периндоприлат ең жоғары концентрацияға жетеді.

Тамақ ішу периндоприлдің периндоприлатқа айналуын төмендетеді, демек оның биожетімділігін де төмендетеді, сондықтан периндоприл аргининін тәулігіне бір рет, пероральді түрде, тамақ алдында қабылдау ұсынылады.

Периндоприл дозасы мен оның плазмадағы экспозициясы арасындағы байланыс дозаға тәуелді болып табылатыны көрсетілді.

*Таралуы*

Байланыспаған периндоприлаттың таралу көлемі шамамен 0.2 л/кг. Периндоприлаттың плазма ақуыздарымен байланысуы 20% құрайды, негізінен, байланысуы ангиотензин өзгертуші ферментпен жүреді, бірақ препараттың концентрациясына байланысты болады.

*Шығарылуы*

Периндоприлат ағзадан несеп арқылы шығарылады, оның бос фракциясының жартылай шығарылу ақырғы кезеңі 17 сағатқа жуықты құрайды, бұл 4 күннің ішінде тепе-тең күйге жетуге мүмкіндік береді.

*Пациенттердің ерекше санаты*

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

Диализ кезінде периндоприлдің клиренсі минутына 70 мл құрайды.

Периндоприл кинетикасы циррозы бар пациенттерде өзгереді: бастапқы молекуланың бауырлық клиренсі екі есе баяулайды.Алайда, түзілген периндоприлаттың мөлшері төмендемейді, сондықтан дозаны таңдау қажет емес (4.2 және 4.4 бөлімді қараңыз).

**5.3.** **Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Пероральді қабылдағанда (егеуқұйрықтар мен маймылдарда) созылмалы уыттылықты зерттеулерде рецептор-орган бүйрек болып табылады, бұзылулар кері сипатта болады.

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

Репродуктивті токсикологияны зерттеу (егеуқұйрықтарда, тышқандарда, үй қояндарында және маймылдарда) эмбриоуыттылық немесе тератогенділік белгілерін анықтамаған.Алайдаангиотензин-өзгертуші ферменттің тежегіштері сынып ретінде ұрықтың кейінірек дамуына жағымсыз әсер ететіні көрсетілді, бұл ұрықтың өлуіне және кеміргіштер мен үй қояндарында туа біткен бұзылулар болуына әкеледі: бүйректің зақымдануы және перинатальді және постнатальді өлімнің ұлғаюы байқалды.

Фертильділік еркектерде де, ұрғашыларда да бұзылмаған.

Егеуқұйрықтар мен тышқандарда ұзақ қабылдау зерттеулерінде канцерогендігі байқалмаған.

**6.** **ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**6.1 Қосымша заттардың тізбесі** [ҚР НҚ СӘЙКЕС]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2Үйлесімсіздік**

Қатысы жоқ

**6.3** **Жарамдылық мерзімі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

[сақтау шарттары ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

[Қаптамның сипаттамасы ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**6.6** **Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Айрықша талаптар жоқ.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7.** **ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**7.1.** **ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**9.** **БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ**

 [Ұлттық деңгейде толтырылады]

**10.** **МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайтта қолжетімді http://[www.ndda.kz](http://www.ndda.kz/)