

## БЕКИТЕМ

Кыргыз Республикасынын  
Саламаттык сактоо министрлигинин  
алдындагы  
Дары каражаттары жана медициналык  
буюмдар департаментинин директорунун  
орун басары  
Абдиев М.К.  
«17» 09.07.2023 2023-ж.

### ДАРЫ ПРЕПАРАТЫНЫН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨЛӨРҮ

#### 1. ДАРЫ ПРЕПАРАТЫНЫН АТАЛЫШЫ

Престанс, 5 мг + 5 мг, таблеткалар.  
Престанс, 5 мг + 10 мг, таблеткалар.  
Престанс, 10 мг + 5 мг, таблеткалар.  
Престанс, 10 мг + 10 мг, таблеткалар.

#### 2. САПАТТЫК ЖАНА САНДЫК КУРАМЫ

Таасир берүүчү заттар: амлодипин + периндоприл.

##### Престанс, 5 мг + 5 мг таблеткалар

Ар бир таблеткада 6,935 мг амлодипин безилаты камтылган, бул 5,0 мг амлодипинге жана 5,0 мг периндоприл аргининге, 3,395 мг периндоприлге туура келет.

Көмөкчү заттар, алардын болушу дары препаратынын курамында эске алынышы керек: лактоза моногидраты - 65,233 мг (4.4. бөлүмдү караңыз).

##### Престанс 5 мг + 10 мг таблеткалар

Ар бир таблеткада 6,935 мг амлодипин безилаты камтылган, бул 5,0 мг амлодипинге жана 10,0 мг периндоприл аргининге, 6,79 мг периндоприлге туура келет.

Көмөкчү заттар, алардын болушу дары препаратынын курамында эске алынышы керек: лактоза моногидраты - 137,401 мг (4.4. бөлүмдү караңыз).

##### Престанс 10 мг + 5 мг таблеткалар

Ар бир таблеткада 13,87 мг амлодипин безилат бар, бул 10,0 мг амлодипинге жана 5,0 мг периндоприл аргининге, 3,395 мг периндоприлге туура келет.

Көмөкчү заттар, алардын болушу дары препаратынын курамында эске алынышы керек: лактоза моногидраты - 135,466 мг (4.4. бөлүмдү караңыз).

##### Престанс 10 мг + 10 мг таблеткалар

Ар бир таблеткада 13,87 мг амлодипин безилат бар, бул 10,0 мг амлодипинге жана 10,0 мг периндоприл аргининге, 6,79 мг периндоприлге туура келет.


Көмөкчү заттар, алардын болушу дары препаратынын курамында эске алынууга тийиш: лактоза моногидраты - 130,466 мг (4.4. бөлүмдү караңыз).

Көмөкчү заттардын толук тизмеси 6.1 бөлүмдө келтирилген.


### 3. ДАРЫНЫН ТҮРҮ

Таблеткалар.


#### Престанс. 5 мг + 5 мг, таблеткалар

Ак, сүйрү, эки бети томпок таблеткалар, бир бетинде «5/5» жана экинчи бетинде  компаниянын логотиби бар.


#### Престанс. 5 мг + 10 мг, таблеткалар

Ак түстөгү үч бурчтуу эки бети томпок таблеткалар, бир бетинде «5/10» жана экинчи бетинде  компаниянын логотиби бар.

#### Престанс. 10 мг + 5 мг таблеткалар

Ак түстөгү төрт бурчтуу, эки бети томпок таблеткалар, бир бетинде «10/5» жана экинчи бетинде  компаниянын логотиби бар.

#### Престанс. 10 мг + 10 мг таблеткалар

Ак түстөгү, эки бети томпок, бир бетинде «10/10» чегилген жана экинчи бетинде  компаниянын логотиби бар таблеткалар.

### 4. КЛИНИКАЛЫК МААЛЫМАТТАР

#### 4.1. Колдонууга көрсөтмөлөр

Престанс препараты чоңдорго колдонуу үчүн көрсөтүлгөн.

Артериялык гипертензия жана/же ишемиялык жүрөк оорусу (ИЖО): амлодипин жана периндоприл менен терапияны талап кылган бейтаптарда стабилдүү оор стенокардия.

#### 4.2. Дозалоо режими жана колдонуу ыкмасы

##### Колдонуу ыкмасы

Сунушталган доза суткасына 1 таблетканы түзөт.

Престанс дары препараты баштапкы дарылоо үчүн арналган эмес.

Престанс препаратынын дозасы мурда жасалган препараттын айрым компоненттеринин дозасын титрлөөдөн кийин тандалат: периндоприл жана амлодипин артериялык гипертензия жана/же жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда.

Престанс препаратынын дозасы өзгөртүлүшү мүмкүн же жеке компоненттердин дозасын жеке тандоо алдын ала жүргүзүлүшү мүмкүн.

##### Өзгөчө бейтаптардын тобу

*Улгайган бейтаптар жана бөйрөк функциясы бузулган бейтаптар (4.4. жана 5.2. бөлүмдөрүн караңыз).*

Улгайган бейтаптар жана бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда периндоприлатты бөлүп чыгаруу жайлатат. Ошондуктан, мындай бейтаптарда кан плазмасындагы креатинин менен калийдин концентрациясын үзгүлтүксүз көзөмөлдөп туруу зарыл.

Престанс препаратынын креатинин клиренси (КК) 60 мл / минутага барабар же андан жогору болгон бейтаптарга жазса болот. Престанс дары препараты клиренс креатинини (КК) 60 мл / минден аз болгон бейтаптарга каршы көрсөтүлөт (4.3. бөлүмдү караңыз). Бөйрөк функциясынын бузулушу бар бейтаптарга амлодипиндин жана периндоприлдин дозасын өз алдынча тандоо сунушталат.

Эквиваленттүү дозаларда колдонулган амлодипин улгайган жана жаш бейтаптар тарабынан бирдей жакшы көтөрүмдүү. Улгайган бейтаптарда дозалоо режимин өзгөртүүнүн кереги жок,

бирок дозаны көбөйтүү этияттык менен жүргүзүлүшү керек.

Плазмадагы амлодипиндин концентрациясынын өзгөрүшү бөйрөк алсыздыгынын оордугуна дал келбейт. Амлодипин организмден диализ аркылуу чыгарылбайт.

*Боор функциясы бузулган бейтаптар (4.4. жана 5.2. бөлүмдөрдү караңыз).*

Жеңил же орточо боор алсыздыгы бар бейтаптар үчүн дозаны тандоо этияттык менен жүргүзүлүшү керек. Препаратты аз дозалардан кабыл алуу сунушталат (4.4. жана 5.2. бөлүмдөрдү караңыз).

Боор алсыздыгы бар бейтаптарда монотерапия катары амлодипин жана периндоприл препараттарын колдонуу менен жекече жүргүзүлүшү керек. Боордун оор бузулушу бар бейтаптарда амлодипиндин фармакокинетикасы изилденген эмес. Мындай бейтаптар үчүн амлодипинди эң төмөнкү дозадан баштап, акырындык менен көбөйтүү керек.

#### Балдар

Престанс препаратын 18 жашка чейинки балдарга жана өспүрүмдөргө айкалыштырылган дарылоо түрүндө бейтаптардын бул топторунда периндоприл менен амлодипинди колдонуунун натыйжалуулугу жана коопсуздугу жөнүндө маалыматтар жок болгондуктан, дайындоо мүмкүн эмес.

#### Дозалоо режими

Ичинде 1 таблеткадан күнүнө 1 маал, эң жакшысы эртең менен, тамактын алдында. Таблетканы чайнабастан, суу менен бүтүндөй жутуу керек.

### **4.3. Каршы көрсөтмөлөр**

- Таасир берүүчү заттарга, башка АКФ ингибиторлоруна же дигидропиридин туундуларына же б.1 бөлүмүндө саналып өткөн кандайдыр бир көмөкчү заттарга жогорку сезгичтик.
- Анамнезинде ангионевротикалык шишимик (Квинке шишимиги) (анын ичинде башка АКФ ингибиторлорун кабыл алуу фонунда).
- Тукум куучулук/идиопатиялык ангионевротикалык шишимик.
- Кош бойлуулук жана эмчек эмизүү мезгили (4.6. бөлүмдү караңыз).
- Кант диабетти жана/же бөйрөктүн орточо же оор бузулушу (гломерулярдык чыпкалоонун ылдамдыгы (GFR) <60 мл/мин/дене бетинин аянтынын 1,73 м<sup>2</sup>) бар бейтаптарда алискирен жана алискиренди камтыган дары препараттары менен бирге колдонуу (4.5 жана 5.1 бөлүмдөрдү караңыз).
- Диабеттик нефропатиясы бар бейтаптарда ангиотензин II рецепторлорунун антагонисттери (АРА II) менен айкалыштыруу (4.4. бөлүмдү караңыз).
- Сакубитрил / валсартанды камтыган айкалыштырылган дары препараттары менен бирге колдонуу (4.4. жана 4.5. бөлүмдөрдү караңыз).
- Терс заряддуу беттер менен кандын байланышына алып келүүчү экстракорпоралдык дарылоо (4.5 бөлүмүн караңыз).
- Бөйрөк артерияларынын оор эки тараптуу стенозу же жалгыз иштеген бөйрөктүн артериясынын стенозу (4.4. бөлүмдү караңыз).
- Оор артериялык гипотензия (систоликалык АБ 90 мм рт.ст. азыраак).
- Шок (анын ичинде кардиогендик).
- Сол карынчанын чыгуучу жолунун тоскоол болушу (мисалы, аорта тешигинин оор стенозу).
- Курч миокард инфарктынан кийин гемодинамикалык туруксуз жүрөк жетишсиздиги.
- Бөйрөк алсыздыгы (креатинин клиренси (КК) 60 мл/мин аз).

#### **4.4. Колдонуу боюнча атайын көрсөтмөлөр жана алдын алуу сактык чаралары**

##### Этияттык менен

Бөйрөк артериясынын стенозу (ошондой эле эки тараптуу), жалгыз иштеген бөйрөк, боор алсыздыгы, бөйрөк алсыздыгы, байланыштыруучу ткандардын системалык оорусу (ошондой эле системалык кызыл канчоо, склеродермия), иммунодепрессант, аллопуринол, прокаинамид нейтропения менен дарылоо (нейтропениянын өрчүү кооптуулугу, агранулоцитоз), кан айлануу көлөмүнүн (КАК) төмөндөшү (диуретиктерди кабыл алуу, тузсуз тамактануу, кусуу, диарея), күчөгөн аллергологиялык анамнез же анамнезинде ангионевротикалык шишимик, атеросклероз, цереброваскулярдык оорулар, реноваскулярдык гипертензия, кант диабетти, баштапкы гипералдостеронизм, өнөкөт жүрөк жетишсиздиги, дантроленди, калий сактагыч диуретиктерди, калий препараттарын калий камтыган ашкана тузунун алмаштыруучуларын бирге колдонуу жана литий препараттарын, кларитромицин, такролимус, циклоспорин, СҮРЗА4 изоферментинин ингибиторлорун же индукторлорун, гиперкалиемия, хирургия / жалпы анестезия, улгайган курак, десенсбилизациялоочу дарылоо, төмөнкү тыгыздыктагы липопротеиндер (ТТЛП) аферези, аорта стенозу / митралдык стеноз / гипертрофиялык обструктивдүү кардиомиопатия, негроид расалык бейтаптарга колдонуу, NYHA классификациясы боюнча III-IV функционалдык класстын ишемиялык эмес этиологиядагы ӨЖЖ.

Амлодипин жана периндоприл боюнча атайын көрсөтмөлөр Престанс үчүн да колдонулат.

##### Амлодипин

Гипертониялык кризде амлодипиндин эффективдүүлүгү жана коопсуздугу аныктала элек.

##### **Жүрөк жетишсиздиги**

Жүрөк жетишсиздиги менен ооругандарды дарылоо этияттык менен жүргүзүлүүгө тийиш. NYHA классификациясы боюнча III жана IV функционалдуу класстагы өнөкөт жүрөк жетишсиздиги бар бейтаптарда амлодипинди колдонууда өпкө шишимигинин өнүгүшү мүмкүн. «Жай» кальций каналдарынын блокаторлору, анын ичинде амлодипин, жүрөк-кан тамыр системасынын терс таасирлеринин пайда болуу кооптуулугунун жана өлүм коркунучунун жогорулашына байланыштуу, жүрөктүн тыгыны бар бейтаптарда этияттык менен колдонулушу керек.

##### **Боор алсыздыгы**

Боордун функциясы бузулган бейтаптарда амлодипиндин  $T_{1/2}$  жана AUC жогорулайт. Дозалоо боюнча сунуштар белгиленген эмес. Амлодипинди мүмкүн болгон эң төмөнкү дозадан баштоо керек жана сактык чараларын дарылоонун башында да, дозасын жогорулатууда да көрүү керек. Оор боор алсыздыгы менен ооруган бейтаптарда дозасын клиникалык абалын кылдат мониторингди камсыз кылуу, акырындык менен жогорулатуу керек.

##### **Улгайган бейтаптар**

Улгайган бейтаптарда дозаны көбөйтүү этияттык менен жүргүзүлүшү керек (4.2. жана 5.2. бөлүмдөрдү караңыз).

## **Бөйрөк алсыздыгы**

Бөйрөк алсыздыгы менен ооруган бейтаптар амлодипинди стандарттуу дозада кабыл ала алышат. Амлодипиндин плазмадагы концентрациясынын өзгөрүшү бөйрөк алсыздыгынын даражасына дал келбейт. Амлодипин организмден диализ аркылуу чыгарылбайт.

### Периндоприл

#### **Жогорку сезгичтик/ангионевротикалык шишимик**

АКФ ингибиторлорун, анын ичинде периндоприлди кабыл алууда сейрек учурларда беттин, колу-буттун, эриндин, былжыр челдин, тилдин, үн бүктөмдөрүнүн жана/же кекиртектин ангионевротикалык шишимиги пайда болушу мүмкүн (4.8. бөлүмдү караңыз). Бул дарылоо учурунда каалаган убакта болушу мүмкүн. Эгерде жогоруда айтылган белгилер пайда болсо, препаратты дароо токтотуп, шишимиктин белгилери толугу менен кеткенге чейин оорулууну байкоо керек. Эгерде шишимик бетке жана эринге гана тийсе, анда ал, адатта, өзүнөн-өзү жоюлат, бирок симптомдорду дарылоо үчүн антигистаминдер колдонулушу мүмкүн.

Кекиртектин шишимиги менен коштолгон ангиоэдема өлүмгө алып келиши мүмкүн. Тилдин, үн байламталарынын же кекиртектин шишип кетиши дем алуу жолдорунун тоскоол болушуна алып келет. Мындай белгилер пайда болгондо дароо эпинефринди (адреналин) тери астына киргизиңиз жана/же дем алуу жолдорунун ачыктыгын камсыз кылыңыз. Бейтаптарда симптомдор толугу менен биротоло жоголмоюнча медициналык көзөмөл астында болушу керек.

Анамнезинде АКФ ингибиторлорун колдонуу менен байланышпаган Квинке шишимиги бар бейтаптар бул топтогу препараттарды кабыл алууда анын өнүгүү коркунучу жогору болушу мүмкүн (4.3. бөлүмдү караңыз).

Сейрек учурларда, АКФ ингибиторлору менен дарылоо учурунда, ичегинин ангиоэдемасы өнүккөн. Ошол эле учурда, бейтаптар обочолонгон симптом катары же жүрөк айлануу же кусуу менен айкалышта ичтин оорушу, кээ бир учурларда, беттин мурунку ангиоэдемасы жок жана С1-эстеразанын нормалдуу деңгээли менен болгон. Диагноз курсак органдарынын компьютердик томографиясы, УДИ, же операция учурунда аныкталган. Симптомдору АКФ ингибиторлору токтотулгандан кийин чечилет. Ошондуктан, АКФ ингибиторлорун кабыл алган курсак оорусу бар бейтаптарда дифференциалдык диагностика жүргүзүүдө ашказан-ичеги ангиоэдемасынын пайда болуу мүмкүнчүлүгүн эске алуу керек (4.8. бөлүмдү караңыз).

#### **Валсартан + сакубитрил камтыган айкалыштырылган дары препараттары менен бирге колдонуу:**

Валсартан + сакубитрилди камтыган айкалыштырылган дары препараттарды айкалыштырууга болбойт, анткени ангионевротикалык шишимиктин пайда болуу коркунучу жогорулайт (4.3. бөлүмдү караңыз). Курамында валсартан + сакубитрил бар айкалыштырылган дары препаратты колдонуу, периндоприлдин акыркы дозасын алгандан кийин 36 сааттан эрте эмес мүмкүн болот. Периндоприлди валсартан + сакубитрил камтыган айкалыштырылган дары препаратты колдонууну токтоткондон кийин 36 сааттан эрте эмес колдонууга болот (4.3. жана 4.5. бөлүмдөрдү караңыз). АКФ ингибиторлорун башка неприлизин ингибиторлору (мисалы, рацекадотрил ) менен айкалыштырып колдонуу да ангиоэдема коркунучун жогорулатат (4.5 бөлүмдү караңыз). Периндоприлди алган бейтаптарда энкефалиназа ингибиторлору (мисалы, рацекадотрил) менен дарылоону баштоодон мурун пайда/кооптуулук катышына кылдат баа берүү керек.

**mTOR ингибиторлору менен бирге колдонуу (мисалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус )**

mTOR ингибиторлору (мисалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) менен айкалыштырылганда, ангиоэдема коркунучу күчөшү мүмкүн (мисалы, дем алуу жолдорунун же тилдин шишимиги менен же дем алуу функциясынын бузулушу менен) (4.5. бөлүмдү караңыз).

#### **ТТЛП аферезаны жүргүзүүдө анафилактоиддик реакциялар**

Сейрек учурларда АКФ ингибиторлорун алган бейтаптарда декстран сульфатын колдонуу менен тыгыздыгы төмөн липопротеиндердин (ТТЛП) аферези учурунда өмүргө кооптуулук туудурган анафилактоиддик реакциялар пайда болушу мүмкүн. Анафилактоиддик реакциянын алдын алуу үчүн, ар бир аферез процедурасынын алдында АКФ ингибиторлору менен дарылоо убактылуу токтотулушу керек.

#### **Десенсибилизацияны жүргүзүүдө анафилактоиддик реакциялар**

АКФ ингибиторлорун алган бейтаптарда анафилактоиддик реакциялардын өнүгүшү жөнүндө өзүнчө билдирүүлөр бар десенсибилизациялоочу дарылоо (мисалы, жаргак канаттуу курт-кумурсакалар). Ушул эле бейтаптарда АКФ ингибиторлорун убактылуу токтотуу менен анафилактоиддик реакцияны болтурбай коюшкан жана эгер препарат кокустан кабыл алынса, анафилактоиддик реакция кайрадан пайда болгон.

#### **Нейтропения /агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия**

АКФ ингибиторлорун кабыл алууда нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения жана аз кандуулуктун өнүгүшү жөнүндө кабарлар бар. Бөйрөк функциясы нормалдуу болгон бейтаптарда жана башка коштолгон факторлор жок болгондо нейтропения сейрек өнүгөт. Өтө этияттык менен периндоприл тутумдаштыргыч ткандардын тутумдук ооруларынын фонунда, ошондой эле иммуносупрессанттарды, аллопуринолду же прокаинамидди кабыл алуунун фонунда, өзгөчө бөйрөк функциясынын бузулушу менен ооруган бейтаптарда колдонулушу керек.

Кээ бир бейтаптар интенсивдүү антибиотик дарылоосуна туруктуу, кээ бир учурларда катуу жугуштуу ооруларды пайда кылышкан. Периндоприлди колдонууда мындай бейтаптарга кандагы лейкоциттердин деңгээлин мезгил-мезгили менен көзөмөлдөө сунушталат. Оорулуулар жугуштуу оорунун (мисалы, ангина, ысытма) бардык белгилерин дарыгерге билдириши керек.

#### **Реноваскулярдык гипертензия**

Эки тараптуу бөйрөк артериясынын стенозу же жалгыз иштеген бөйрөктүн артериясынын стенозу бар бейтаптарда АКФ ингибиторлору менен дарылоо учурунда артериялык гипотензия жана бөйрөк алсыздыгынын пайда болуу коркунучу жогорулайт. Диуретиктер кошумча кооптуулук фактору болушу мүмкүн (4.3 бөлүмүн караңыз). Бөйрөктүн иштешинин начарлашы бөйрөк артериясынын бир тараптуу стенозу менен ооруган бейтаптарда да кандын сары суусундагы креатинин концентрациясынын бир аз өзгөрүшү менен байкалышы мүмкүн.

#### **РААСтын кош блокадасы**

АКФ ингибиторлорун АРА II же алискирен менен айкалыштырып колдонууда артериялык гипотензия, гиперкалиемия жана бөйрөк функциясынын начарлашы (анын ичинде курч бөйрөк алсыздыгы) коркунучунун жогорулашынын далилдери бар. Ошондуктан, АКФ ингибиторлорун ангиотензин II рецепторлорунун антагонисттери же алискирен менен бирге колдонуу аркылуу РААСтын кош блокадасы сунушталбайт (4.5 жана 5.1 бөлүмдөрдү караңыз). Эгерде кош блокада өтө зарыл болсо, анда бул бөйрөктүн иштешине, кандагы электролит концентрациясына жана кан

басымына үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү менен адистин катуу көзөмөлүндө жүргүзүлүшү керек.

АКФ ингибиторлорун ангиотензин II рецепторлорунун антагонисттери менен айкалыштырып колдонуу диабеттик нефропатиясы бар бейтаптарга каршы көрсөтүлөт жана башка бейтаптарга сунушталбайт (4.3. жана 4.5. бөлүмдөрдү караңыз).

### **Негизги гиперальдостеронизм**

Негизги гиперальдостеронизм менен ооруган бейтаптар жалпысынан РААС бөгөт коюуга таянган антигипертензиялык дарыларга жооп бербейт. Ошондуктан, мындай бейтаптарга дары колдонуу сунушталбайт.

### **Артериялык гипотензия**

АКФ ингибиторлору кан басымынын кескин төмөндөшүнө алып келиши мүмкүн. Симптоматикалык артериялык гипотензия коштолгон оорулары жок бейтаптарда сейрек өнүгөт. Диуретикалык дарылоо учурунда, тузсуз диета, гемодиализ, диарея жана кусуу менен, ошондой эле оор артериялык оорулары бар бейтаптарда кан басымынын ашыкча төмөндөшүнүн коркунучу жогорулайт. Жогорку ренин активдүүлүгү менен гипертония (4.5 жана 4.8 бөлүмдөрүн караңыз). Симптоматикалык артериялык гипотензиянын пайда болуу кооптуулугу жогору болгон бейтаптарда Престанң менен дарылоо учурунда кан басымын, бөйрөктүн иштешин жана кандагы калийди кылдаттык менен көзөмөлдөө керек.

Ушундай эле ыкма стенокардия жана мээ кан тамыр оорулары менен ооруган бейтаптарда да колдонулат, аларда катуу артериялык гипотензия миокард инфарктысына же мээ кан тамырынын бузулушуна алып келиши мүмкүн.

Артериялык гипотензия болгон учурда бейтапты буттарын өйдө көтөрүп, арка жагында “жаткан” абалына которуу керек. Зарыл учурда айлануучу кандын көлөмүн 0,9% натрий хлоридинин эритмесин тамырга киргизүү жолу менен толуктоо керек. Убактылуу артериялык гипотензия препаратты андан ары колдонууга тоскоолдук кылбайт. Айлануучу кандын көлөмүн жана кан басымын калыбына келтиргенден кийин, дарылоону улантууга болот.

### **Митралдык стеноз/аорталык стенозу/гипертрофиялык кардиомиопатия**

Периндоприл, башка АКФ ингибиторлору сыяктуу эле, жүрөктүн сол карынчанын агып чыгуу жолдорунун тоскоолдугу (аорта стенозу, гипертрофиялык обструктивдүү кардиомиопатия), ошондой эле митралдык стенозу бар бейтаптарда этияттык менен колдонулушу керек.

### **Бөйрөктүн функциясынын бузулушу**

Бөйрөк алсыздыгы (КК <60 мл/мин) менен ооруган бейтаптарга периндоприл менен амлодипиндин дозаларын жекече тандоо сунушталат (4.2. бөлүмдү караңыз). Мындай бейтаптар кандын сары суусундагы калийдин жана креатининдин мазмунуна үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүүнү талап кылат (4.8. бөлүмдү караңыз).

Эки тараптуу бөйрөк артериясынын стенозу же бир бөйрөктүн артериясынын стенозу бар бейтаптарда АКФ ингибиторлору менен дарылоонун жүрүшүндө кандын сары суусундагы мочевино жана креатинин концентрациясынын жогорулашы мүмкүн, ал көбүнчө дарылоо токтотулгандан кийин жок болот. Көбүнчө бул таасир бөйрөк алсыздыгы менен ооруган бейтаптарда байкалат. Реноваскулярдык гипертензиянын кошумча болушу мындай бейтаптарда оор артериялык гипотензия жана бөйрөк алсыздыгынын пайда болуу кооптуулугун жогорулатат.

Бөйрөк тамырларынын бузулушунун белгилери жок артериялык гипертензиясы бар кээ бир бейтаптарда кандын сары суусундагы менен мочеви́на жана креатинин концентрациясынын көбөйүшү мүмкүн, айрыкча периндоприлди диуретик менен бир убакта кабыл алуу менен, адатта, анча маанилүү эмес жана убактылуу. Көбүнчө бул таасир мурунку бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда байкалат.

### **Боор алсыздыгы**

Сейрек учурларда, АКФ ингибиторлорун кабыл алуу фонунда холестатикалык саргаюу пайда болот. Бул синдромдун өрчүшү менен боордун фульминанттык некрозунун өнүгүшү, кээде өлүмгө алып келиши мүмкүн. Бул синдромдун пайда болуу механизми түшүнүксүз. АКФ ингибиторлорун кабыл алуу учурунда сарык же «боор» ферменттеринин активдүүлүгүнүн олуттуу жогорулашы байкалса, бейтаптар препаратты колдонууну токтотушу керек (4.8 бөлүмдү караңыз) жана кырдаалга ылайыктуу дарыгердин көзөмөлүндө болушу керек.

### **Этникалык айырмачылыктар**

Негроид расасынын бейтаптарында, башка расалар өкүлдөрүнө караганда, АКФ ингибиторлорун кабыл алууда ангионевротикалык шишимик пайда болот.

Периндоприл, башка АСЕ ингибиторлору сыяктуу, башка расалар өкүлдөрүнө салыштырмалуу кара расанын бейтаптарында азыраак антигипертензиялык таасирге ээ болушу мүмкүн. Балким, бул айырма негроид расасынын артериялык гипертензия менен ооруган бейтаптар көп учурда төмөн ренин активдүүлүгүнө байланыштуу.

### **Жөтөл**

АКФ ингибитору менен дарылоо учурунда кургак жөтөл пайда болушу мүмкүн. Жөтөл бул топтун дары препараттарын кабыл алууда узакка созулат жана аларды жокко чыгаргандан кийин жок болот. Бул жөтөлдүн дифференциалдык диагностикасында эске алынышы керек.

### **Хирургиялык кийлигишүү/жалпы анестезия**

Артериялык гипотензияны пайда кылуучу анестезиологиялык каражаттарды колдонуу же олуттуу хирургиялык операцияга пландаштырылган бейтаптарда периндоприл рениндин компенсациялык бөлүнүп чыгышынын фонунда ангиотензин II түзүлүшүн бөгөттөп коюшу мүмкүн. Дарылоо операциядан бир күн мурун токтотулушу керек. Көрсөтүлгөн механизм боюнча артериялык гипотензиянын өнүгүшү менен кан басымы АКК толтуруу менен кармалууга тийиш.

### **Гиперкалиемия**

АКФ ингибиторлорун дарылоо убагында гиперкалиемия өрчүшү мүмкүн, ошондой эле периндоприл менен дарылоодо пайда болушу мүмкүн. Гиперкалиемия үчүн кооптуулук факторлору болуп бөйрөк алсыздыгы, бөйрөк функциясынын начарлашы, 70 жаштан ашкан курак, кант диабети, кээ бир коштолгон шарттар (суусуздануу, өнөкөт жүрөк жетишсиздигинин курч декомпенсациясы, метаболикалык ацидоз), калий сактагыч диуретиктерди (мисалы, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, же амилорид сыяктуу) бир убакта колдонуу, ошондой эле калий препараттары же калий камтыган туздун алмаштыруучулары, ошондой эле кан плазмасында калийдин мазмунун жогорулатуучу башка препараттарды колдонуу (мисалы, гепарин, ко-тримоксазол, ошондой эле белгилүү сульфаметоксазол + триметопримдин айкалышы катары). Калий препараттарын, калий сактагыч диуретиктерди, калий камтыган аш тузун алмаштыруучу заттарды колдонуу, айрыкча, бөйрөк функциясынын төмөндөшү бар бейтаптарда кандагы калийдин мазмунунун олуттуу өсүшүнө алып келиши мүмкүн. Гиперкалиемия жүрөк



ритминин олуттуу бузулушуна, кээде өлүмгө алып келиши мүмкүн. Периндоприлди жана жогоруда аталган дары препараттарды айкалыштыруу зарыл болгон учурда, дарылоону кандын сары суусундагы калий иондорунун курамына үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү фонунда этияттык менен жүргүзүү керек (4.5. бөлүмдү караңыз).

### **Кант диабети бар бейтаптар**

Гипогликемиялык каражаттарды же инсулинди ичип кабыл алган кант диабети менен ооруган бейтаптарга препаратты дайындоодо, дарылоонун биринчи айында кандагы глюкозанын концентрациясын кылдаттык менен көзөмөлдөө керек (4.5. бөлүмдү караңыз).

### ***Престанс***

Престанс препаратына амлодипин жана периндоприл боюнча атайын көрсөтмөлөр колдонулат.

### **Дарылардын өз ара таасири**

Престанс препаратын литий, калий сактагыч диуретиктер, калийди камтыган алмаштыруучулар же дантролен менен бирге колдонуу сунушталбайт (4.5. бөлүмдү караңыз).

### **Көмөкчү заттар**

Престанс препаратын лактоза моногидратын камтыйт. Галактозаны көтөрө албастык, лактаза жетишсиздигинен улам лактозаны көтөрө албоо же глюкоза-галактоза синдрому сыяктуу сейрек тукум куучулук көйгөйлөрү бар бейтаптарда мальабсорбция, бул дары препаратын кабыл алып ичпеш керек.

## **4.5. Башка дары препараттары менен өз ара таасири жана өз ара таасиринин башка түрлөрү**

### ***Амлодипин***

### **Айкалыштарды колдонуу сунушталбайт**

### **Дантролен (кан тамырга куюу):**

Лабораториялык жаныбарларда верапамилди колдонууда жана дантроленди кан тамырга киргизүүдө гиперкалиемия менен коштолгон өлүмгө алып келген жүрөк карынчанын фибрилляциясынын учурлары байкалган. Гиперкалиемияны өнүктүрүү коркунучунан улам, залалдуу гипертермияга сезгич бейтаптарда, ошондой эле залалдуу гипертермияны дарылоодо амлодипинди кошо алганда, «жай» кальций каналдарынын блокаторлорун биргелешип колдонуудан баш тартуу керек.

### **Өзгөчө көңүл бурүүнү талап кылган препараттардын айкалышы**

### **СҮРЗА4 изофермент индукторлору**

СҮРЗА4 изоферментинин изилденген индукторлорун биргелешип колдонуу менен кан плазмасындагы амлодипиндин концентрациясы өзгөрүшү мүмкүн. Ошондуктан, кан басымын көзөмөлдөө жана дарылоо учурунда да, айкалышкан колдонуудан кийин да (атап айтканда, СҮРЗА4 изоферментинин күчтүү индукторлору менен (мисалы, рифампицин, тешикчелүү Сары чай чөп) бирге колдонулганда) дозасын тууралоо керек.

### **СҮРЗА4 изоферментинин ингибиторлору**

Амлодипинди жана күчтүү же орто СҮРЗА4 изоферментинин ингибиторлору (протеаза ингибиторлору, мите козу карынга каршы азолдор, макролиддер, мисалы, эритромицин же кларитромицин, верапамил же дилтиазем) менен чогуу колдонуу амлодипиндин концентрациясынын олуттуу өсүшүнө алып келиши мүмкүн. Бул фармакокинетикалык четтөөлөрдү клиникалык көрүнүштөрү улгайган бейтаптарда айкыныраак болушу мүмкүн, ошондуктан клиникалык абалга мониторинг жүргүзүү жана дозасын тууралоо талап кылынышы

мүмкүн. Амлодипинди кларитромицин менен бир убакта кабыл алган бейтаптарда артериялык гипотензиянын пайда болуу коркунучу жогору. Амлодипинди кларитромицин менен бир убакта кабыл алып жаткан бейтаптар тыкыр көзөмөлгө алынышы керек.

### **Көңүл бурүүнү талап кылган препараттардын айкалышы**

Амлодипин антигипертензиялык таасири бар препараттардын гипотензиялык таасирин күчөтөт.

### **Такролимус**

Амлодипин менен бирге колдонууда такролимустун плазмадагы концентрациясынын жогорулашы коркунучу бар. Бул препараттарды чогуу колдонууда такролимустун уулуу таасирин болтурбоо үчүн кан плазмасындагы такролимустун концентрациясын көзөмөлдөө жана зарыл болгон учурда анын дозасын тууралоо зарыл.

### **mTOR ингибиторлору**

mTOR ингибиторлору, сиролимус, темсиролимус жана эверолимус сыяктуу СҮРЗА изоферментинин субстраттары болуп саналат. Амлодипин СҮРЗА изоферментинин алсыз ингибитору болуп саналат. Бирге колдонууда амлодипин mTOR ингибиторлорунун таасирин жогорулатат.

### **Циклоспорин**

Амлодипин менен циклоспориндин өз ара таасири боюнча изилдөөлөр дени сак ыктыярчыларда же башка популяцияларда жүргүзүлгөн эмес, бөйрөк трансплантациясынан өткөн бейтаптарды кошпогондо, аларда циклоспориндин плазмадагы эң төмөнкү концентрациясынын жогорулашынын өзгөрмөлүүлүгү байкалган (орточо 0-40%). Бөйрөгүн трансплантациялоодон кийин бейтаптардын кан плазмасындагы циклоспориндин концентрациясына мониторинг жүргүзүү мүмкүнчүлүгүн амлодипин менен бирге колдонууда эске алуу керек. Зарыл болсо, циклоспориндин дозасын азайтуу керек.

### **Симвастатин**

Амлодипиндин 10 мг жана симвастатиндин 80 мг көп дозасын бирге колдонуу симвастатиндин экспозициясынын жалгыз симвастатинге салыштырмалуу 77% көбөйүшүнө алып келди. Амлодипинди кабыл алган бейтаптарга симвастатинди суткасына 20 мг менен чектөө керек.

Дары каражаттардын башка айкалыштары:

Дарылардын өз ара таасири клиникалык изилдөөдө амлодипин аторвастатиндин, дигоксиндин, варфариндин же циклоспориндин фармакокинетикасына таасирин тийгизген эмес.

Амлодипинди бирге колдонуу жана грейпфрут же грейпфрут ширесин колдонуу сунушталбайт, анткени айрым бейтаптарда амлодипиндин биожеткиликтүүлүгү жогорулашы мүмкүн, бул өз кезегинде кан басымынын төмөндөшүнүн таасиринин күчөшүнө алып келиши мүмкүн.

### **Периндоприл**

Клиникалык изилдөөлөрдүн маалыматтары АКФ ингибиторлорун, АРА II же алискиренди бир убакта колдонуунун натыйжасында ренин-ангиотензин-альдостерон системасынын (РААС) кош блокадасы артериялык гипотензия, гиперкалиемиа сыяктуу жагымсыз окуялардын санынын өсүшүнө алып келерин көрсөтүп турат жана бөйрөк дисфункциясы (анын ичинде курч бөйрөк жетишсиздиги) РААСга таасир этүүчү бир гана дары колдонулган учурларга салыштырмалуу (4.3, 4.4. жана 5.1. бөлүмдөрдү караңыз) болот.

### **Гиперкалиемианы козгоочу дары каражаттары**

Айрым бир препараттар гиперкалиемия кооптуулугун жогорулатат: алискирен, калий туздары, калий сактагыч диуретиктер, АКФ ингибиторлору, ангиотензин II рецепторунун антагонисттери (АРА II), стероиддик эмес сезгенүүгө каршы препараттар (ССКП), гепариндер, иммуносупрессанттар (мисалы, циклоспорин же такролимус), триметоприм жана ко-тримоксазол камтыган препараттар (сульфаметоксазол + триметоприм). Бул препараттардын айкалышы гиперкалиемия өнүктүрүү коркунучун жогорулатат.

### **Бирге колдонуу каршы көрсөтүлөт**

#### **Алискирен жана алискиренди камтыган дары препараттары**

Алискиренди камтыган дары препараттары менен АКФ ингибиторлорун бирге колдонуу кант диабетти жана/же бөйрөктүн орточо же оор функциясынын бузулушу (гломерулярдык чыпкалоонун ылдамдыгы (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дене бетинин аянты) бар бейтаптарга каршы көрсөтүлөт (4.3-бөлүмдү караңыз). Гиперкалиемия, бөйрөк функциясынын начарлашы, жүрөк-кан тамыр оорулары жана өлүм коркунучу жогорулайт.

#### **Экстракорпоралдык дарылоо**

Терс заряддуу беттер менен кандын тийүүсүнө алып келүүчү экстракорпоралдык дарылоо, мисалы, диализ же гемофилтрация кээ бир жогорку агымдуу мембраналарды (мисалы, полиакрилонитрил) же декстран сульфатын колдонуу менен аз тыгыздыктагы липопротеиндердин аферези оор анафилактоиддик реакциялардын кооптуулугуна байланыштуу (4.3. бөлүмдү караңыз). Эгерде бейтап экстракорпоралдык дарылоону талап кылса, диализдик мембрананын башка түрүн же антигипертензиялык дарылардын башка классын колдонууну эске алуу керек.

#### **Валсартан + сакубитрил бар айкалыштырылган дары препараттары менен бирге колдонуу**

Периндоприлди валсартан + сакубитрилдин айкалышы менен айкалыштырууга болбойт, анткени АКФ ингибиторлорун биргелешип колдонуунун фонунда неприлизинди басандатуу ангионевротикалык шишимиктин пайда болуу коркунучун күчөтүшү мүмкүн. Валсартан + сакубитрилдин айкалышын колдонуу периндоприлдин акыркы дозасын кабыл алгандан кийин 36 сааттан эрте эмес. Периндоприлди валсартан + сакубитрилдин айкалышынын акыркы дозасын кабыл алгандан кийин 36 сааттан эрте эмес колдонууга болот (4.3. жана 4.4. бөлүмдөрдү караңыз).

### **Айкалыштарды колдонуу сүнүшталбайт**

#### **Алискирен жана алискиренди камтыган дары препараттары**

Кант диабетти жок же бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда (GFR  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дене бетинин аянты), гиперкалиемия коркунучунун жогорулашы, бөйрөктүн иштешинин начарлашы жана жүрөк-кан тамыр оорулары менен өлүмдүн көбөйүшү (4.4. бөлүмдү караңыз).

#### **АКФ жана АРА II ингибиторлору менен айкалыштырылган дарылоо**

Колдо болгон адабият маалыматтарына ылайык, атеросклеротикалык оорусу, жүрөк жетишсиздиги же максаттуу органдын бузулушу менен кант диабетти менен ооруган бейтаптарда АКФ ингибиторлорун жана АРА IIди айкалыштыруу артериялык гипотензия, синкоп, гиперкалиемия жана бөйрөктүн функциясынын начарлашынын көбөйүшүнө алып келет. (анын ичинде курч бөйрөк жетишсиздиги) РААС таасир этүүчү бир гана препарат колдонулган жагдайларга салыштырмалуу. РААСтын кош блокадасын колдонуу (мисалы, АКФ ингибиторлорун жана АРА II бир убакта колдонуу) бөйрөктүн функциясын, плазмадагы калийди жана кан басымын катуу көзөмөлдөө менен айрым учурларда гана чектелиши керек (4.4. бөлүмдү караңыз).

## **Эстрамустин**

Биргелешип колдонууда ангионевротикалык шишимик сыяктуу (Квинке шишимиги) кыйыр таасирлердин пайда болуу кооптуулугуна алып келиши мүмкүн.

### **Ко- тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)**

Ко- тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) менен бирге колдонуу гиперкалиемия коркунучун жогорулатат (4.4. бөлүмдү караңыз).

### **Калий сактагыч диуретиктер (мисалы, триамтерен, амилорид) жана калий туздары**

Гиперкалиемия (өлүмгө алып келиши мүмкүн), өзгөчө бөйрөк функциясынын бузулушу менен (гиперкалиемия менен байланышкан аддитивдик таасирлер).

Периндоприлди жогоруда аталган дары препараттары менен айкалыштыруу сунушталбайт (4.4. бөлүмдү караңыз). Бирок, айкалыштырып колдонуу көрсөтүлгөн болсо, анда алар сактык чаралары жана кан плазмадагы калий денгээлин үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү менен колдонулушу керек.

Спиринолактонду колдонуунун өзгөчөлүктөрү андан ары текстте баяндалат (4.5. бөлүмдүн «Өзгөчө көңүл бурууну талап кылган препараттарын айкалышы» бөлүмчөсүн караңыз).

### **Литий препараттары**

Литий препараттарын жана АКФ ингибиторлорун айкалыштыруу менен кан плазмасында литийдин мазмунунун кайтарымсыз көбөйүшү жана ага байланыштуу уулуу таасирлер (катуу нейротоксикалык таасирлер) байкалган. Периндоприл менен литий препараттарын айкалыштырып колдонуу сунушталбайт. Зарыл болсо, мындай дарылоо кан плазмасындагы литийдин мазмунуна үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүүнү талап кылат (4.4. бөлүмдү караңыз).

### **Өзгөчө көңүл бурууну талап кылган препараттардын айкалышы**

#### **Гипогликемиялык агенттер (инсулин, сульфаниламочевина туундулары )**

АКФ ингибиторлорун бирге гипогликемиялык препараттарды колдонууда эпидемиологиялык изилдөөлөр көрсөткөндөй (инсулиндер, пероралдык кант төмөндөтүүчү препараттар) ичип кабыл алган гипогликемиялык агенттердин гипогликемиялык таасирин гипогликемиянын өнүгүшүнө чейин күчөтүшү мүмкүн экенин көрсөттү. Бул таасир, кыязы, айкалыштырылган колдонуунун биринчи жумаларында жана бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда байкалат.

#### **Калий сактабаган диуретиктер**

Периндоприл менен дарылоонун башында кан басымынын ашыкча төмөндөшү байкалышы мүмкүн, диуретиктерди алган, өзгөчө гиповолемия жана/же туздун төмөндөгөн концентрациясы болгон бейтаптарда, ошондой эле периндоприлди төмөнкү дозада андан ары акырындык менен көбөйтүү менен кыскартууга мүмкүн болгон өнүгүү коркунучу диуретикти токтотуу, периндоприл менен терапияны баштоодон мурун суюктуктун же туздардын жоголушун толуктоо жолу менен.

*Артериялык гипертензияда аздыгы бар бейтаптарда гипертензия менен ооруган бейтаптарда* диуретиктер же АКФ ингибиторлорун колдонууну баштоодон мурун жокко чыгарылышы керек (бул учурда калий сактагыч диуретик кийинчерээк кайра киргизилиши мүмкүн) же АКФ ингибитору төмөн дозада акырындык менен көбөйтүү менен берилиши керек.

*Өнөкөт жүрөк жетишсиздигинде диуретиктерди колдонууда* АКФ ингибиторун өтө төмөн дозада, балким, бир эле учурда колдонулган калий сактагыч диуретиктин дозасын азайткандан кийин дайындоо керек.

Бардык учурларда, бөйрөктүн функциясына (креатинин концентрациясы) АКФ ингибиторун колдонуунун биринчи жумаларында мониторинг жүргүзүү керек.

### **Калий сактагыч диуретиктер (эплеренон, спиронолактон)**

Эплеренон же спиронолактонду суткасына 12,5 мг дан 50 мг га чейинки дозаларда жана АКФ ингибиторлорунун төмөн дозаларында колдонуу:

НҮНА классификациясы боюнча өнөкөт жүрөк жетишсиздигинин II-IV функционалдык классын дарылоодо сол карынчанын бүркүү фракциясы <40% мурда АКФ ингибиторлорун жана «илмек» диуретиктерин алган бейтаптарда гиперкалиемия (өлүмгө алып келиши мүмкүн) пайда болуу коркунучу бар, өзгөчө, бул дары препараттарын айкалыштыруу боюнча сунуштар аткарылбаган учурда.

Бул дары препараттарынын айкалышын колдонуудан мурун, гиперкалиемия жана бөйрөк функциясынын бузулушу жок экенине ынануу керек.

Кандагы креатининдин жана калийдин концентрациясын үзгүлтүксүз көзөмөлдөө сунушталат: дарылоонун биринчи айында жума сайын жана андан кийин ай сайын.

**Рацекадотрил** АКФ ингибиторлорун (анын ичинде периндоприлди) кабыл алууда ангионевротикалык шишимиктин пайда болушу мүмкүн. Рацекадотрил (курч ич өткөктү дарылоо үчүн колдонулган препарат) менен бирге колдонулганда бул коркунуч көбөйүшү мүмкүн.

### **mTOR ингибиторлору (сүт эмүүчүлөрдүн рапамицин бутасы ) (мисалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)**

mTOR ингибиторлору менен бирге колдонууда , ангионевротикалык шишимиктин пайда болуу коркунучу жогорулайт (4.4. бөлүмдү караңыз).

### **Стероиддик эмес сезгенүүгө каршы препараттар (ССКП), анын ичинде ацетилсалицил кислотасынын жогорку дозалары ( $\geq 3$ г/суткасына)**

АКФ ингибиторлорун ССКП менен бир убакта колдонуу менен (сезгенүүгө каршы таасири бар дозада ацетилсалицил кислотасы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) ингибиторлору жана тандалбаган ССКП) антигипертензиялык таасирдин начарлашы байкалышы мүмкүн. АКФ ингибиторлорун жана ССКП менен айкалыштырып колдонуу бөйрөк функциясынын начарлашынын, анын ичинде бөйрөктүн курч алсыздыгынын өнүгүшүнө жана кан плазмасындагы калийдин көбөйүшүнө, айрыкча бөйрөк функциясынын төмөндөшү бар бейтаптарда көбөйүшүнө алып келиши мүмкүн. Дарыны жана ССКП айкалыштырууда, өзгөчө улгайган бейтаптарда этият болуу керек. Бейтаптар суюктуктун жоголушун компенсациялап, бөйрөктүн иштешин дарылоонун башталышында да, дарылоо учурунда мезгил-мезгили менен да кылдаттык менен көзөмөлдөшү керек.

### **Рекомбинанттык ткандардын плазминоген активаторлору (rtPA, алтеплаза)**

АКФ ингибиторлору менен дарыланган жана курч ишемиялык инсультта тромболитикалык дарылоо үчүн альтеплаза алган бейтаптар ангионевротикалык шишимиктин пайда болуу коркунучу жогору болушу мүмкүн.

### **Көңүл бурууну талап кылган препараттардын айкалышы**

#### **Глиптиндер (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)**

АКФ ингибиторлору менен бирге колдонууда дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) активдүүлүгүнүн төмөндөшүнөн глиптиндин таасири астында улам ангионевротикалык шишимиктин пайда болуу коркунучу жогорулайт.

#### **Симпатомиметиктер**

АКФ ингибиторлорунун антигипертензиялык таасирин начарлатышы мүмкүн.

#### **Алтын препараттары**

АКФ ингибиторлорун, анын ичинде периндоприлди жана инъекциялык алтын препараттын (натрий ауротиомалат) айкалыштыруу фонунда бейтаптарда нитритоиддик реакциялардын сейрек учурлары (беттин терисинин кызаруусу, жүрөк айлануу, кусуу, гипотензия сыяктуу симптомдор менен) кабарланган.

#### **Аллопуринол, иммуносупрессивдик каражаттар, кортикостероиддер (системалуу колдонулганда) жана прокаинамид**

АКФ ингибиторлору менен бирге кабыл алуу лейкопения коркунучунун жогорулашы менен байланыштуу болушу мүмкүн, айрыкча бөйрөктүн мурдатан бузулушу бар бейтаптарда.

**Жалпы анестезия каражаттары:** АКФ ингибиторлорун жана жалпы анестезия каражаттарын чогуу колдонуу гипотензиялык таасирге алып келиши мүмкүн.

#### ***Престанс***

#### **Өзгөчө көңүл бурууну талап кылган препараттардын айкалышы**

Баклофен: гипертензияга каршы таасирин күчөтүшү мүмкүн. Кан басымына мониторинг жүргүзүү керек, зарыл болсо, амлодипиндин дозасын тууралоо талап кылынат.

#### **Көңүл бурууну талап кылган препараттардын айкалышы**

**Гипотензивдик каражаттар (мисалы, бета-адреноблокаторлор) жана вазодилататорлор:** периндоприл менен амлодипиндин антигипертензиялык таасирин күчөтүшү мүмкүн. Нитроглицерин, башка нитраттар же башка **вазодилататорлор** менен бирге колдонууда этият болуу керек, анткени бул кан басымын дагы төмөндөтүшү мүмкүн.

**Кортикостероиддер (минералдык- жана глюкокортикостероиддер), тетракозактид:** гипертензияга каршы таасирдин төмөндөшү (кортикостероиддердин таасиринин натыйжасында суюктукту жана натрий иондорун кармап калуу).

**Альфа-адреноблокаторлор (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин):** антигипертензиялык таасирди күчөтөт жана ортостатикалык гипотензия коркунучун жогорулатат.

**Амифостин:** амлодипиндин антигипертензиялык таасирин күчөтүшү мүмкүн.

**Трициклдүү антидепрессанттар/нейролептиктер/жалпы анестезия үчүн каражаттар:** гипертензияга каршы таасирдин жогорулашы жана ортостатикалык гипотензия коркунучунун жогорулашы күчөгөн.

#### **4.6. Төрөт, кош бойлуулук жана эмчек эмизүү**

Препарат кош бойлуу жана эмчек эмизүү учурунда каршы көрсөтүлөт.

Бала эмизүүнү токтотуу же препаратты колдонууну токтотуу жөнүндө чечим кабыл алуу үчүн эне үчүн дарылоонун маанисин баалоо зарыл.

#### Кош бойлуулук

##### *Амлодипин*

Кош бойлуулук учурунда амлодипиндин коопсуздугу аныкталган эмес.

Жаныбарларга жасалган эксперименталдык изилдөөлөрдө препараттын фетотоксиндүү жана эмбриотоксиндүү таасири аны жогорку дозаларда колдонгондо аныкталган. Кош бойлуулук учурунда колдонуу коопсуз альтернатива болбогондо жана оору эне менен түйүлдүк үчүн чоң коркунуч болгондо гана мүмкүн болот.

##### *Периндоприл*

Кош бойлуулуктун биринчи үч айлыгында АКФ ингибиторлорун колдонуу сунушталбайт (4.4 бөлүмдү караңыз). АКФ ингибиторлорун колдонуу кош бойлуулуктун экинчи жана үчүнчү үч айлыгында каршы көрсөтүлөт (4.3 жана 4.4 бөлүмдөрүн караңыз).

Учурда кош бойлуулуктун биринчи үч айлыгында АКФ ингибиторлорун кабыл алууда тератогендик коркунучу боюнча так эпидемиологиялык маалыматтар жок. Бирок түйүлдүктүн өнүгүүсүнүн бузулуу кооптуулугунун бир аз жогорулашын жокко чыгарууга болбойт. Кош бойлуулукту пландаштырууда препараттар токтотулушу керек жана кош бойлуулук учурунда колдонууга уруксат берилген башка антигипертензиялык дарылар дайындалышы керек. Кош бойлуулук пайда болсо, АКФ ингибиторлору менен дарылоо дароо токтотулушу керек жана зарыл болсо, башка дарылоо дайындалышы керек.

Белгилүү болгондой, кош бойлуулуктун II жана III үч айлыгында түйүлдүккө АКФ ингибиторлорунун таасири анын өнүгүүсүнүн бузулушуна (бөйрөктүн иштешинин төмөндөшүнө, олигогидрамнионго, баш сөөктөрүнүн оссификациясынын басандашы) жана жаңы төрөлгөн (бөйрөк алсыздыгы, артериялык гипотензия, гиперкалиемиа) ымыркайларда өтүшүп кетүүлөрдүн өнүгүшүнө алып келиши мүмкүн.

Эгерде бейтап кош бойлуулуктун экинчи же үчүнчү үч айлыгында АКФ ингибиторлорун алган болсо, түйүлдүктүн/баланын баш сөөгүнүн жана бөйрөктүн иштешинин абалын баалоо үчүн УДИден өтүү сунушталат.

Кош бойлуу кезинде энелери АКФ ингибиторлорун алган жаңы төрөлгөн ымыркайлар оорунун өрчүү коркунучунан улам дарыгерлердин көзөмөлүндө болушу керек, артериялык гипотензиянын (4.3. жана 4.4. бөлүмдөрдү караңыз) өрчүү кооптуулугунан улам.

#### Эмчек эмизүү

##### *Амлодипин*

Амлодипин эмчек сүтү менен бөлүнүп чыгат. Ымыркай кабыл алган эненин дозасынын үлүшү 3%дан 7%га чейинки аралык диапазон менен, эң көп дегенде 15% менен бааланган. Амлодипиндин ымыркайларга тийгизген таасири белгисиз.

Дарылоону же эмчек эмизүүнү улантуу/токтотуу жөнүндө чечим эмчек эмизүүнүн бала үчүн пайдасын жана амлодипинди кабыл алуунун эне үчүн пайдасын эске алуу менен кабыл алынышы керек.

##### *Периндоприл*

Периндоприлди эмчек эмизүү учурунда колдонуу боюнча маалыматтын жоктугуна байланыштуу периндоприлди колдонуу сунушталбайт, өзгөчө жаңы төрөлгөн ымыркайларды же ара төрөлгөн ымыркайларды тамактандырууда коопсуздуктун кыйла изилденген профили менен эмчек эмизүү

учурунда альтернативалуу дарылоону кармануу артык. Периндоприлдин эмчек сүтү менен бөлүнүп чыгуусу жөнүндө маалыматтар жок.

#### Төрөт

##### *Амлодипин*

ЖККБ менен дарыланган кээ бир бейтаптарда сперматозоиддердин башында биохимиялык өзгөрүүлөр табылган. Бирок, учурда амлодипиндин төрөткө потенциалдуу таасири тууралуу клиникалык маалыматтар жетишсиз. Чычкандардын изилдөөсүндө эркектин тукумдуулугуна жагымсыз таасирлери аныкталган.

##### *Периндоприл*

Периндоприлдин репродуктивдүү функцияга же төрөткө эч кандай таасири болгон эмес.

#### **4.7. Унаа каражаттарын айдоо жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө тийгизген таасири**

Престанс дары препаратын кабыл алууда унаа каражаттарын же башка татаал механизмдерди башкаруу жөндөмдүүлүгүнө терс таасири болбосо да, кан басымынын ашыкча төмөндөшү, баш айлануунун, уйкучулуктун жана башка жагымсыз реакциялардын пайда болушуна байланыштуу, бул жагдайларда этият болуу керек, өзгөчө дарылоонун башында жана дозасын жогорулатууда.

#### **4.8. Жагымсыз реакциялар**

##### Коопсуздук профилинин резюмеси

Периндоприлди жана амлодипинди жекече дарылоо катары кабыл алууда эң кеңири таралган жагымсыз реакциялар: шишимик, уйкучулук, баш айлануу, баш оору (айрыкча дарылоонун башында), дисгевзия (даамдын бузулушу), парестезия, көрүүнүн бузулушу (анын ичинде диплопия), кулактын зыңылдашы, баш айлануу, сезүү, беттин терисине кандын «кызаруусу», артериялык гипотензия (жана аны менен байланышкан симптомдор), дем алуу, жөтөл, ичтин оорушу, жүрөк айлануу, кусуу, диспепсия, заңдын жыштыгынын жана мүнөзүнүн өзгөрүшү, диарея, ич катуу, теринин кычышуусу, териде исиркектер, экзантема, муундардагы шишимик (тамандагы шишимик тартуу), булчуңдардын карышуусу, абдан чарчоо, астения.

##### Жагымсыз реакциялардын таблицадагы резюмеси

Клиникалык изилдөөлөргө жана каттоодон кийинки тажрыйбага ылайык, Престанс препаратынын компоненттери менен дарылоого байланыштуу классификацияланган жагымсыз реакциялар 1-таблицада органдар системасынын классы жана пайда болуу абсолюттук жыштыгы боюнча келтирилген. Пайда болуу жыштыгы төмөнкүчө аныкталат: өтө көп ( $\geq 1/10$ ), көп учурда ( $\geq 1/100$  жана  $< 1/10$ ), сейрек ( $\geq 1/1000$  жана  $< 1/100$ ), сейрек ( $\geq 1/10000$ ) жана  $< 1/1000$ ), өтө сейрек ( $< 1/10000$ ), такталбаган жыштык (болгон маалыматтар боюнча баалоого болбойт).

1-таблица

#### **Престанс препаратын колдонуу менен байланышкан жагымсыз реакциялардын кыскача таблицасы**

MedDRA Класстар жана орган системалары	Жагымсыз реакциялар	Жыштык	
		Амлодипин	Периндоприл



Жугуштуу мите оорулары жана курт	Ринит	Кээде	Аябай сейрек
Кан жана лимфа системасы тарабынан бузулушу	Эозинофилия	-	Кээде*
	Лейкопения/нейтропения (4.4. бөлүмдү караңыз)	Аябай сейрек	Аябай сейрек
	Агранулоцитоз же панцитопения (4.4. бөлүмүн караңыз)	-	Аябай сейрек
	Тромбоцитопения (4.4 бөлүмүн караңыз)	Аябай сейрек	Аябай сейрек
	Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназанын тубаса жетишсиздиги бар бейтаптарда гемолитикалык анемия (4.4. бөлүмдү караңыз)	-	Аябай сейрек
Иммундук система тарабынан бузулушу	Жогорку сезгичтик	Аябай сейрек	Кээде
Зат алмашуунун жана тамактануунун бузулушу	Гипогликемия (4.4 жана 4.5 бөлүмдөрүн караңыз)	-	Кээде*
	Препаратты колдонууну токтоткондон кийин калыбына келүүчү гиперкалиемиа (4.4. бөлүмдү караңыз)	-	Кээде*
	Гипонатриемия	-	Кээде*
	Гипергликемия	Аябай сейрек	-
Психикалык бузулуулар	Уйкусуздук	Кээде	-
	Маанайдын туруксуздугу (анын ичинде тынчсыздануу)	Кээде	Кээде
	Депрессия	Кээде	-
	Уйкунун бузулушу	-	Кээде
Нерв системасы тарабынан бузулушу	Уйкучулук (айрыкча дарылоонун башында)	Көп учурда	Кээде*
	Баш айлануу (айрыкча дарылоонун башында)	Көп учурда	Көп учурда
	Баш оору (айрыкча дарылоонун башында)	Көп учурда	Көп учурда
	Дисгевзия (даамдын бузулушу)	Кээде	Көп учурда

	Тремор	Кээде	-
	Гипестезия	Кээде	-
	Парестезия	Кээде	Көп учурда
	Эс-учун жоготуу	Кээде	Кээде*
	Аң-сезимдин чаташуусу	Сейрек	Аябай сейрек
	Гипертонус	Аябай сейрек	-
	Перифериялык нейропатия	Аябай сейрек	-
	Инсульт, балким, жогорку кооптуулуктагы бейтаптарда кан басымынын ашыкча төмөндөшүнө байланыштуу (4.4. бөлүмдү караңыз)	-	Аябай сейрек
	Экстрапирамидалык бузулуулар (экстрапирамидалык синдром)	Такталбаган жыштык	-
Көрүү органынын бузулушу	Көрүүнүн начарлашы	Көп учурда	Көп учурда
	Диплопия	Көп учурда	-
Угуу органдары тарабынан жана лабирингтик бузулуу	Кулактын чуулдашы	Кээде	Көп учурда
	Баш айлануу	-	Көп учурда
Жүрөк оорулары тарабынан бузулуу	Жүрөктүн согушун сезүү	Көп учурда	Кээде*
	Тахикардия	-	Кээде*
	Стенокардия (4.4. бөлүмдү караңыз)	-	Аябай сейрек
	Миокард инфаркты, балким, жогорку кооптуулуктагы бейтаптарда кан басымынын ашыкча төмөндөшүнө байланыштуу (4.4. бөлүмдү караңыз)	Аябай сейрек	Аябай сейрек
	Аритмия (анын ичинде брадикардия, жүрөк карынча тахикардиясы жана жүрөк дүлөйчөлөрүнүн фибрилляциясы)	Кээде	Аябай сейрек
Кан тамыр тарабынан бузулуу	Беттин терисине кандын «жүгүрүшү»	Көп учурда	-

	Артериялык гипотензия (жана артериялык гипотензия менен байланышкан таасирлери)	Кээде	Көп учурда
	Васкулит	Аябай сейрек	Кээде*
	Рейно синдрому	-	такталбаган жыштык
Дем алуу системасы, көкүрөк жана орто көңдөй органдары тарабынан бузулуу	Энтигүү	Көп учурда	Көп учурда
	Жөтөл	Кээде	Көп учурда
	Бронхоспазм	-	Кээде
	Эозинофилдик пневмония	-	Аябай сейрек
Ашказан-ичеги жолдору тарабынан бузулуу	Тиштин гиперплазиясы	Аябай сейрек	-
	Ич ооруу	Көп учурда	Көп учурда
	Жүрөк айлануу	Көп учурда	Көп учурда
	Кусуу	Кээде	Көп учурда
	Диспепсия	Көп учурда	Көп учурда
	Заңдын жыштыгынын жана мүнөзүнүн өзгөрүшү	Көп учурда	-
	Кургак ооз	Кээде	Кээде
	Ич өтүү	Көп учурда	Көп учурда
	Ич катуу	Көп учурда	Көп учурда
	Панкреатит	Аябай сейрек	Аябай сейрек
Гастрит	Аябай сейрек	-	
Боор жана өт жолдору тарабынан бузулуу	Гепатит, сарык	Аябай сейрек	-
	Цитолитикалык же холестатикалык гепатит (4.4. бөлүмдү караңыз)	-	Аябай сейрек
	«Боор» ферменттеринин активдүүлүгүнүн жогорулашы (көбүнчө холестаза менен айкалышта)	Аябай сейрек	-
Тери жана тери астындагы	Квинке шишимиги (ангионевротикалык шишимик)	Аябай сейрек	-

ткандарь тарабынан бузулуу	Беттин, буту-колдун, эриндин, былжыр челдин, тилдин, үн байланышынын жана/же кекиртектин ангионевротикалык шишимиги (4.4. бөлүмдү караңыз)	Аябай сейрек	Кээде
	Көп формалуу эритема	Аябай сейрек	Аябай сейрек
	Алоpecia	Кээде	-
	Пурпура	Кээде	-
	Теринин түсүн өзгөртүү	Кээде	-
	Ашыкча тердөө	Кээде	Кээде
	Теринин кычышуусу	Кээде	Көп учурда
	Экзантема	Кээде	Көп учурда
	Тери исиркектери	Кээде	Көп учурда
	Бөрү жатыш (4.4. бөлүмдү караңыз)	Кээде	Кээде
	Фотосезгичтик реакциялары	Аябай сейрек	Кээде*
	Пемфигоид	-	Кээде*
	Псориаздын күчөшү	-	Сейрек
	Стивенс-Джонсон синдрому	Аябай сейрек	-
	Эксфолиативдик дерматит	Аябай сейрек	-
Уулуу эпидермалдык некролиз	Такталбаган жыштык	-	
Булчуң-кыймыл аппаратынын жана тутумдаштыргыч ткандардын оорулары	Муундардын шишимиги (топурактардын шишимиги)	Көп учурда	-
	Артралгия	Кээде	Кээде*
	Миалгия	Кээде	Кээде*
	Булчуңдардын карышуусу	Көп учурда	Көп учурда
	Далыдагы оору	Кээде	-
Бөйрөк жана заара чыгаруу жолдору тарабынан бузулуу	Заара чыгаруунун бузулушу, никтурия, поллакиурия	Кээде	-
	Бөйрөк алсыздыгы	-	Кээде
	Курч бөйрөк алсыздыгы	-	Аябай сейрек
	Эректилдик дисфункция	Кээде	Кээде

Жыныстык органдар жана эмчек без тарабынан бузулуу	Гинекомастия	Кээде	-
Жалпы бузулуулар жана симптомдору	Шишимиктер	Көп учурда	-
	Перифериялык шишимик	-	Кээде*
	Абдан чарчоо	Көп учурда	-
	Көкүрөк клеткасында ооруксунуу	Кээде	Кээде*
	Астения	Көп учурда	Көп учурда
	Ооруксунуу	Кээде	-
	Калтыроо	Кээде	Кээде*
	Калтыратма	-	Кээде*
Лабораториялык жана аспаптык маалыматтар	Денеге салмак кошуу, дене салмагынын төмөндөшү	Кээде	-
	Кандагы мочевиная концентрациясын жогорулатуу	-	Кээде*
	Кандагы креатинин концентрациясын жогорулатуу	-	Кээде*
	Кандагы билирубиндин концентрациясын жогорулатуу	-	Сейрек
	«Боор» ферменттеринин активдүүлүгүн жогорулатуу	-	Сейрек
	Гемоглобин жана гематокрит төмөндөйт	-	Аябай сейрек
Жаракаттар, уулануу, кийлигишүүлөрдөн кийинки өтүшүп кетүүлөр	Жыгылган	-	Кээде*

*\*Капыстан пайда болгон маалыматтар менен аныкталган жагымсыз реакциялардын жыштыгын баалоо клиникалык изилдөөлөрдүн жыйынтыктарынын маалыматтарынын негизинде жүргүзүлгөн.*

#### Өзүнчө жагымсыз реакциялардын сүрөттөлүшү

Башка АКФ ингибиторлору менен антидиуретикалык гормондун туура эмес секрециясынын синдрому кабарланган (АДГТЭСС). АДГТЭСС өтө сейрек мүмкүн болгон өтүшүп кетүү деп эсептөөгө болот, АКФ ингибиторлору менен дарылоого байланыштуу, анын ичинде периндоприл менен.

### Шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө маалымат

Дары препаратынын пайда-кооптуулук балансына үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү үчүн дары каражатын каттоодон өткөндөн кийин шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө кабарлоо маанилүү. Медицина кызматкерлерин Евразия экономикалык биримдигине мүчө мамлекеттердин улуттук жагымсыз реакциялар жөнүндө маалымат системалары аркылуу ар кандай шектүү кошумча реакциялар жөнүндө билдирүүгө чакырат.

#### **Россия Федерациясы**

109074, Москва ш., Славян аянты, 4-үй,  
1-курулуш.

Фармакологиялык көзөмөлдөө боюнча саламаттыкты сактоо тармагындагы федералдык кызмат(Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 578 06 70, +7 (499) 587 02 20

Факс: +7 (495) 698 15 73

Электрондук дареги: [npr@roszdravnadzor.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **Кыргыз Республикасы**

720044, Бишкек, 3-линия көч., 25 Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин алдындагы Дары каражаттары жана медициналык буюмдар департаменти

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. дареги: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

<http://pharm.kg>

#### **Беларусия Республикасы**

220037, Минск, Товарищеский тар көчөсү, үй 2а.

«Саламаттыкты сактоо тармагында экспертиза жана сыноо борбору» УИ

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Фармакологиялык көзөмөл бөлүмүнүн телефону:

+375 (17) 242 00 29

#### **Казакстан Республикасы**

010000, Нур-Султан ш., Алматы району, пр. Бауыржан Момышулы, 2/3

ЧИУна РМИ Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Медициналык жана фармацевтикалык көзөмөл комитетинин «Дары каражаттарын жана медициналык буюмдарды экспертизалонун улуттук борбору»

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл. дареги: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz) <http://www.ndda.kz>

#### **Армения Республикасы**

0051, Ереван ш., Комитас пр. 49/4

«Академик Е.Габриелян атындагы дарыларды жана медициналык технологияларды экспертизалоо илимий борбору» ЖТАК.

Тел.: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96

Факс: +374 (60) 83 00 73

Дарылардын коопсуздугуна мониторинг жүргүзүү

бөлүмүнүн тез байланыш телефону:

+374 (10) 20 05 05,

+374 (96) 22 05 05

Электрондук дареги: [admin@pharm.am](mailto:admin@pharm.am),

[vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

<http://www.pharm.am>

Эл. дареги: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by), [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by)  
<http://www.rceth.by>

#### **4.9. Ашыкча доза**

Адамдарда препараттын ашыкча дозасы жөнүндө маалымат жок.

##### Амлодипин

Адамдарда амлодипиндин ашыкча дозасы жөнүндө маалымат чектелген.

*Симптомдору:* рефлектордук тахикардияга алып келген ашыкча перифериялык вазодилатация жана кан басымынын айкын жана туруктуу төмөндөшү, анын ичинде шоктун жана өлүмдүн өнүгүшү менен.

*Дарылоо:* Амлодипиндин ашыкча дозасы менен шартталган кан басымынын кескин төмөндөшү жүрөк-кан тамыр системасынын иштешин сактоого багытталган активдүү чараларды талап кылат, анын ичинде жүрөк жана өпкө функциясын көзөмөлдөө, колу-буттун бийик абалын жана айлануучу кан көлөмүн көзөмөлдөө (АКК) жана диурез. Кан тамырлардын тонусун жана кан басымын калыбына келтирүү үчүн, эгерде аны колдонууга каршы көрсөтмөлөр жок болсо, кальций каналынын блокадасынын кесепеттерин жоюу үчүн - кан тамырга кальций глюконатын колдонуу пайдалуу болушу мүмкүн. Кээ бир учурларда, ашказанды жуу натыйжалуу болушу мүмкүн. Амлодипинди 10 мг дозада кабыл алгандан кийинки алгачкы 2 сааттын ичинде активдештирилген көмүрдү кабыл алуу препараттын сиңирүүнүн кечендешине алып келет. Анткени амлодипин плазма белоктору менен активдүү байланышта болгондуктан, гемодиализ натыйжасыз.

##### Периндоприл

Адамдарда периндоприлдин ашыкча дозасы жөнүндө маалыматтар чектелүү.

*Белгилери:* АКФ ингибиторлорунун ашыкча дозасы менен кан басымынын кескин төмөндөшү, шок, суу-электролиттик дисбаланс, бөйрөк алсыздыгы, гипервентиляция, тахикардия, жүрөктүн кагышы, брадикардия, баш айлануу, тынчсыздануу, жөтөл болушу мүмкүн.

*Сунушталган дарылоо:* туздун изотоникалык эритмесин тамырга куюу (мисалы, натрий хлоридинин 0,9% эритмесин кан тамырга куюу). Кан басымынын олуттуу төмөндөшү менен бейтапты көтөргөн буттары менен чалкалап «жатып» абалына которуу керек. Зарыл болсо, катехоламиндин эритмесин кан тамырга куюуга болот. Диализ периндоприлди системалуу кан айлануусунан алып салышы мүмкүн (4.4. бөлүмдү караңыз). Дарылоого туруктуу брадикардиянын өнүгүшү менен кардиостимулятор талап кылынышы мүмкүн. Организмдин негизги турмуштук функцияларынын көрсөткүчтөрүн, кан сары суусундагы креатининдин жана электролиттердин концентрациясын дайыма көзөмөлдөп туруу зарыл.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК КАСИЕТТЕРИ**

### **5.1. Фармакодинамикалык касиеттери**

Фармадарылык тобу: ренин- ангиотензин системасына таасир этүүчү каражаттар; башка каражаттар менен бирге АКФ ингибиторлору; АКФ ингибиторлору кальций каналынын блокаторлору менен бирге.

АТХ коду: S09BB04

##### Амлодипин

##### Таасир берүү механизми

Амлодипин – ЖККБ, дигидропиридиндин туундусу. Амлодипин кальций иондорунун кардиомиоциттерге жана тамыр дубалынын жылмакай булчуң клеткаларына трансмембраналык өтүшүн токтотот.

Амлодипиндин антигипертензиялык таасири кан тамыр дубалынын жылмакай булчуң клеткаларына түз релаксациялоочу таасири менен шартталган. Амлодипиндин антиангиналдык аракетинин деталдаштырылган механизми так аныкталган эмес, бирок амлодипин эки иш-аракет аркылуу жалпы ишемиялык жүктү азайтары белгилүү:

- перифериялык артериолалардын кеңейишине алып келет, жалпы перифериялык тамырлардын каршылыгын төмөндөтөт (кийин жүктөө). Жүрөктүн кагышы өзгөрбөгөндүктөн, миокарддын кычкылтекке болгон муктаждыгы төмөндөйт.
- ишемиялык жана бузулбаган аймактарда коронардык артериялардын жана артериолалардын кеңейишине себеп болот. Алардын кеңейиши вазоспастикалык стенокардия (Принцметал стенокардиясы же варианттык стенокардия) менен ооругандардын миокарддын кычкылтек менен камсыз болушун жогорулатат.

#### Клиникалык натыйжалуулугу жана коопсуздугу

Артериялык гипертензия (АГ) менен ооруган бейтаптарда амлодипинди суткасына бир жолу кабыл алуу 24 саат бою «турган» жана «жаткан» абалында кан басымынын клиникалык жактан олуттуу төмөндөшүн камсыздайт. Гипертензияга каршы таасири жай өнүгөт, демек, курч артериялык гипотензия оорусунун өнүгүшү мүнөздүү эмес.

Стенокардия менен ооруган бейтаптарда амлодипинди суткасына бир жолу кабыл алуу физикалык көнүгүүлөрдүн жалпы убактысын көбөйтөт, стенокардия кармашынын өнүгүшүнө жана ST сегментинин депрессиясынын башталышына чейинки убакытты 1 ммге көбөйтөт, ошондой эле стенокардия кармагаларынын жыштыгын азайтат жана тилдин астына нитроглицеринди колдонууну да.

Амлодипин жагымсыз метаболизмге ээ эмес жана плазмадагы липиддердин концентрациясына таасир этпейт. Дары бронхиалдык астма, кант диабети жана подагра менен ооруган бейтаптарга колдонсо болот.

#### ***Ишемиялык жүрөк оорусу (ИЖО)***

Амлодипинди кабыл алуу ИЖО менен ооруган бейтаптардын стенокардия үчүн ооруканага жаткыруулардын жана реваскуляризация процедураларынын азайышы менен байланыштуу экенин көрсөтүп турат .

#### ***Жүрөк жетишсиздиги***

Гемодинамикалык изилдөөлөрдүн натыйжалары, ошондой эле NYHA классификациясы боюнча II-IV функционалдык класстагы өнөкөт жүрөк жетишсиздиги менен ооруган бейтаптардагы клиникалык изилдөөлөрдүн натыйжалары амлодипиндин клиникалык начарлашына алып келбей турганын, көнүгүүлөрдүн толеранттуулугу, чыгаруу фракциясы жана клиникалык симптомдору сол карынчанын маалыматтарынын негизинде көрсөттү.

NYHA классификациясы боюнча III-IV функционалдык класстагы өнөкөт жүрөк жетишсиздиги бар бейтаптарда дигоксинди, диуретиктерди жана АКФ ингибиторлорун кабыл алууда, амлодипинди кабыл алуу өлүмдүн кооптуулугна же өлүмдүн жана жүрөк жетишсиздигинен улам оорунун жогорулашына алып келбей турганы көрсөтүлгөн.

NYHA классификациясы боюнча III жана IV функционалдык класстагы өнөкөт жүрөк жетишсиздиги менен ооруган бейтаптарга узак мөөнөттүү изилдөөлөр АӨФ ингибиторлорунун, жүрөк гликозиддерин жана диуретиктердин стабилдүү дозаларын кабыл алууда АКФнын клиникалык симптомдору жок же АКФнын бар экендигин көрсөткөн объективдүү маалыматтар



көрсөткөн. Амлодипинди кабыл алуу жүрөк-кан тамыр ооруларынан өлүмдүн жалпы көрсөткүчүнө эч кандай таасир этпейт. Амлодипинди кабыл алуу жүрөк-кан тамыр ооруларынан өлүмдүн жалпы көрсөткүчүнө эч кандай таасир бербейт. Бейтаптардын бул популяциясында амлодипинди колдонуу өпкө шишимигинин өнүгүшү жөнүндө билдирүүлөрдүн санынын көбөйүшү менен коштолгон.

### ***Миокард инфарктын алдын алуу***

Амлодипиндин (2,5-10 мг/ суткасына ), лизиноприлдин (10-40 мг/ суткасына ) жана хлорталидондун (12,5-25 мг/ суткасына ) эффективдүүлүгү жана коопсуздугу биринчи катардагы дары катары жеңил же орточо даражадагы оорулуу бейтаптарда изилденген, гипертония жана ИЖО үчүн кошумча тобокелдик факторлорунун бири болуп саналат.

Амлодипин жана хлорталидон топторунун ортосунда негизги акыркы чекитте (биргелешкен ИЖО өлүмүнүн көрсөткүчү жана өлүмгө алып келбеген миокард инфарктысынын көрсөткүчү) олуттуу айырмачылыктар болгон эмес. Амлодипин тобунда жүрөк жетишсиздигинин оорусу хлорталидон тобуна караганда кыйла жогору болгон - тиешелүүлүгүнө жараша 10,2% жана 7,7%. Амлодипин жана хлорталидон топторунда өлүмдөрдүн жалпы көрсөткүчүндө олуттуу айырмачылыктар болгон эмес.

### ***Периндоприл***

Периндоприл - ангиотензин Iди ангиотензин IIге айландыруучу ферменттин ингибитору (АКФ ингибитору). Ангиотензинди айландыруучу фермент же кининаза II экзопептидаза болуп саналат, ал экөө тең ангиотензин Iди вазоконстриктордук ангиотензин IIге айлантат жана вазодилататордук брадикининди активдүү эмес гептапептидге деградациялайт.

АКФтин бөгөт коюусу кан плазмасында ангиотензин II концентрациясынын төмөндөшүнө алып келет, бул плазмадагы ренин активдүүлүгүнүн жогорулашына («терс кайтарымы» механизми менен) жана альдостерондун секрециясынын төмөндөшүнө алып келет.

АКФ брадикининди инактивдештирбегендиктен, АКФ басылышы циркуляциялык жана ткандык калликреин-кинин системаларынын активдүүлүгүнүн жогорулашы менен коштолот , ал эми простагландин системасы да активдешет. Бул таасир АКФ ингибиторлорунун антигипертензиялык иш-аракетинин механизминин бир бөлүгү болушу мүмкүн, ошондой эле ушул класстагы дары препараттардын кээ бир терс таасирлерин өнүктүрүү механизми (мисалы, жетөл).

Периндоприл өзүнүн дарылык таасирин өзүнүн активдүү метаболити периндоприлат аркылуу көрсөтөт. Башка метаболиттер АКФ *in vitro* го ингибирлөөчү таасир бербейт.

### **Клиникалык натыйжалуулугу жана коопсуздугу**

#### ***Артериялык гипертензия***

Периндоприл ар кандай оордуктагы артериялык гипертензияны дарылоо үчүн препарат болуп саналат. Аны колдонуунун фонунда «жаткан» жана «турган» абалында систоликалык жана диастоликалык кан басымынын (АД) төмөндөшү байкалат.

Периндоприл перифериялык тамырлардын жалпы каршылыгын азайтат, бул жүрөктүн жыйрылуу жыштыгын (ЖЖЖ) өзгөртпөстөн, жогорку кан басымынын төмөндөшүнө жана перифериялык кан агымынын жакшырышына алып келет.

Эреже катары, периндоприлди кабыл алуу бөйрөктүн кан агымын жогорулатат, ал эми гломерулярдык чыпкалоо ылдамдыгы өзгөрбөйт.

Препараттын антигипертензиялык таасири бир жолу ичүү аркылуу кабыл алынгандан кийин 4-6 сааттан кийин максимумга жетет жана 24 саатка созулат.

Гипертензияга каршы таасири 24 сааттан кийин бир жолу ичүү аркылуу кабыл алынгандан кийин максималдуу антигипертензиялык таасирдин 87-100%ын түзөт.

Кан басымынын төмөндөшү тез эле жетишилет.

Терапевтик таасир дарылоо башталгандан 1 айдан кем эмес пайда болот, тахифилаксия менен коштолбойт. Дарылоону токтотуу «рикошета» эффекттин алып келбейт. Периндоприл тамыр кеңейтүүчү таасирге ээ, чоң артериялардын ийкемдүүлүгүн жана майда артериялардын кан тамыр дубалынын түзүлүшүн калыбына келтирүүгө жардам берет, ошондой эле сол карынчанын гипертрофиясын азайтат.

### ***Туруктуу ишемиялык жүрөк оорусу (ИЖО)***

Жүрөктүн өнөкөт жетишсиздигинин клиникалык симптомдору жок стабилдүү коронардык артерия оорусу бар бейтаптарда (18 жаштан жогору 12218 бейтап) периндоприлдин эффективдүүлүгү 4 жылдык изилдөөнүн жүрүшүндө изилденген. Изилдөөнүн катышуучуларынын 90% мурда катуу кармаган миокард инфаркты жана/же реваскуляризация процедурасы болгон.

Көпчүлүк бейтаптар изилденүүчү дарыдан тышкары стандарттуу дарылоону алышкан, анын ичинде антиагреганттар, липиддерди төмөндөтүүчү агенттер жана бета-блокаторлор. Негизги жыйынтык чарасы катары жүрөк-кан тамыр өлүмүнүн, өлүмгө алып келбеген миокард инфарктысынын жана/же жүрөктүн токтоп калышынын композиттик чекити тандалып алынган. Периндоприл менен дарылоо третбутиламин 8 мг/ суткалык дозада, күнүнө бир жолу (10 мг периндоприл аргининге барабар) мурунку миокард инфаркты менен ооруган бейтаптарда абсолюттук коркунучтун 1,9% га бир кыйла төмөндөшүнө алып келди же реваскуляризация процедурасы, абсолюттук кооптуулуктун төмөндөшү плацебо тобуна салыштырмалуу 2,2% түздү.

### ***Ренин-ангиотензин-альдостерон системасынын кош блокадасы (РААС)***

АКФ ингибитору жана ангиотензин II рецепторлор блокатору (АРА II) менен айкалыштырылган дарылоонун эки клиникалык изилдөөлөрүнүн маалыматтары бар.

Клиникалык изилдөө жүрөк-кан тамыр же цереброваскулярдык оорулары, же 2-типтеги кант диабетти менен ооруган, максаттуу органдын бузулушу менен коштолгон, ошондой эле 2-типтеги кант диабетти жана диабеттик нефропатия менен ооруган бейтаптарга изилдөөлөр жүргүзүлгөн. Бул изилдөөлөр айкалыштырылган терапиянын бөйрөк жана/же жүрөк-кан тамыр окуяларынын пайда болушуна жана өлүмдүн көрсөткүчүнө олуттуу оң таасирин көрсөткөн эмес, ал эми гиперкалиемия, курч бөйрөк жетишсиздиги жана/же гипотензия рискин монотерапияга салыштырмалуу жогорулаган.

АКФ ингибиторлорунун жана АКФ Пнин окшош инатроптук фармакодинамикалык касиеттерин эске алуу менен, бул жыйынтыктарды АКФ ингибиторлорунун класстарынын өкүлдөрүнүн жана АРА Пнин ар кандай башка дарылардын өз ара таасири үчүн күтүүгө болот.

Ушуга байланыштуу АРА ингибиторлорун ангиотензин II рецепторлорунун антагонисттери менен айкалыштыруу диабеттик нефропатия менен ооруган бейтаптарга каршы көрсөтүлөт.

2-типтеги кант диабетти жана өнөкөт бөйрөк оорулары, жүрөк-кан тамыр оорулары же бул оорулардын айкалышы менен ооруган бейтаптарда АКФ ингибитору же АРА II менен стандарттуу дарылоого алискиренди кошуунун пайдалуу таасирин изилдеген клиникалык изилдөөнүн далилдери бар. Терс натыйжаларга алып келүү коркунучу жогору болгондуктан, изилдөө эрте токтотулган. Жүрөк-кан тамыр өлүмү жана инсульт алискирен тобунда плацебо тобуна караганда көбүрөөк кездешкен; ошондой эле жагымсыз окуялар жана өзгөчө кызыкчылык

туудурган олуттуу жагымсыз окуялар (гиперкалиемия, гипотензия жана бөйрөк функциясынын бузулушу) плацебо тобуна караганда алискирен тобунда көбүрөөк катталган.

#### Амлодипин, периндоприл

40 жаштан 79 жашка чейинки гипертония менен ооруган бейтаптарда периндоприл жана атенолол менен айкалышта амлодипиндин узак мөөнөттүү эффективдүүлүгү жана кошумча тобокелдик факторлорунун үчтөн кем эмеси изилденген. Өлүмгө алып келбеген миокард инфарктысынын (анын ичинде оорутпаган) жана ИЖО каза болгондордун бириккен көрсөткүчү саналат.

Амлодипин/периндоприл тобунда баа берүүнүн негизги критерийи менен камсыздалган өтүшүп кетүүлөрдүн пайда болушу атенолол/ бендрофлуметиазид тобуна караганда 10% төмөн болгон, бирок бул айырма статистикалык жактан маанилүү болгон эмес. Амлодипин/периндоприл тобунда эффективдүүлүктүн кошумча критерийлери (өлүмгө алып келген жана өлүмгө алып келбеген жүрөк жетишсиздигин кошпогондо) менен камсыз кылынган кыйынчылыктардын олуттуу азайышы байкалган.

## **5.2. Фармакокинетикалык касиеттери**

Престанс препаратын колдонууда периндоприл менен амлодипиндин сиңирүү көлөмү монопрепараттарды колдонуудагыдан олуттуу айырмаланбайт.

#### Амлодипин

##### Абсорбция

Ичип кабыл алгандан кийин амлодипин ашказан-ичеги жолунан (АИЖ) акырындык менен сиңет. Абсолюттук биожеткиликтүүлүгү болжол менен 64-80% түзөт. Тамактануу амлодипиндин биожеткиликтүүлүгүнө таасирин тийгизбейт.

##### Бөлүштүрүү

Плазмадагы амлодипиндин максималдуу концентрациясы препаратты ичип кабыл алгандан кийин 6-12 сааттан кийин жетет. Бөлүштүрүү көлөмү болжол менен 21 л / кг. In vitro изилдөөдө көрсөткөндөй айланган амлодипиндин 97,5%га жакыны плазма белоктору менен байланышкандыгы далилденген.

##### Биотрансформация

Амлодипин активдүү эмес метаболиттерди пайда кылуу үчүн боордо метаболизмге айланат.

##### Элиминация

Кан плазмасынан амлодипиндин акыркы  $T_{1/2}$  бөлүгү 35-50 саатты түзөт, бул препаратты суткасына 1 жолу кабыл алууга мүмкүндүк берет. Амлодипиндин кабыл алынган дозасынын 10% өзгөрүүсүз жана 60% бөйрөк аркылуу метаболиттер түрүндө чыгарылат. Амлодипин организмден диализ аркылуу чыгарылбайт.

##### Өзгөчө бейтаптардын топтору

##### *Улгайган курактагы бейтаптар жана бөйрөк функциясы бузулган бейтаптар*

Препаратты колдонуудан амлодипиндин максималдуу концентрациясына жеткенге чейинки убакыт улгайган жана жаш бейтаптарда айырмаланбайт. Улгайган бейтаптарда амлодипиндин клиренсинин басаңдашы байкалат, бул концентрация-убакыт ийри сызыгынын астындагы аянттын (AUC) көбөйүшүнө алып келет. Өнөкөт жүрөк жетишсиздиги (ӨЖЖ) менен ооруган бейтаптардагы AUC жана  $T_{1/2}$  көбөйүшү ушул курактык топ үчүн күтүлгөн мааниге туура келет.

Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда амлодипиндин кан плазмасындагы концентрациясынын өзгөрүшү бөйрөк алсыздыгынын даражасына дал келбейт.  $T_{1/2}$  бир аз жогорулашы мүмкүн.

#### *Боордун функциясы бузулган бейтаптар*

Амлодипинди боордун бузулушу бар бейтаптарда колдонуу боюнча чектелген маалыматтар бар. Боор алсыздыгы менен ооруган бейтаптарда амлодипиндин клиренсинин төмөндөшү байкалат, бул  $T_{1/2}$  жана AUC болжол менен 40-60% га жогорулашына алып келет.

#### Периндоприл

##### Абсорбция

Периндоприлди ичип кабыл алынганда тез сиңет, кан плазмасындагы максималдуу концентрацияга 1 сааттын ичинде жетет. Кан плазмасынан жарым-жартылай ажыроо мезгили ( $T_{1/2}$ ) 1 саатты түзөт.

Тамак-ашты колдонууда периндоприлдин периндоприлатка айланышын жайлатат, ошону менен биожеткиликтүүлүгүнө таасирин тийгизет. Ошондуктан, препаратты суткасына 1 жолу эртең менен, тамактын алдында кабыл алынышы керек.

##### Бөлүштүрүү

Периндоприлаттын таралуу көлөмү болжол менен 0,2 л/кг түзөт. Периндоприлаттын кан плазмасынын белоктору менен, негизинен АКФ менен байланышы болжол менен 20% түзөт жана дозага көз каранды.

##### Биотрансформация

Периндоприл фармакологиялык активдүүлүгүнө ээ эмес. Периндоприлдин жалпы көлөмүнүн болжол менен 27% периндоприлаттын активдүү метаболити катары канга кирет. Периндоприлаттан тышкары, фармакологиялык активдүүлүгү жок дагы 5 метаболиттер пайда болот. Периндоприлаттын плазмадагы максималдуу концентрациясына ичкенден кийин 3-4 сааттан кийин жетет.

##### Жоюу

Периндоприлат организмден бөйрөк аркылуу чыгарылат. Эркин фракциянын акыркы  $T_{1/2}$  бөлүгү болжол менен 17 саатты түзөт, ошондуктан тең салмактуулук абалына 4 күндүн ичинде жетет.

##### Сызыктуулугу (сызыктуу эмес)

Периндоприлдин плазмадагы концентрациясы менен анын дозасынын ортосунда сызыктуу байланыш бар.

##### Атайын оорулуу топтору

#### *Карылар жана жүрөк жана бөйрөк алсыздыгы менен ооругандар*

Периндоприлаттын бөлүнүп чыгышы улгайган бейтаптарда, ошондой эле жүрөк жана бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда басаңдайт (4.2. бөлүмдү караңыз). Ошондуктан, бейтаптардын бул топторунда кан плазмасында креатинин жана калий концентрациясын үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү зарыл.

#### *Боордун функциясы бузулган бейтаптар*

Периндоприлаттын диализдик клиренси 70 мл/мин.

Периндоприлдин фармакокинетикасы боор циррозу менен ооруган бейтаптарда бузулат: анын боор клиренси 2 эсеге азаят. Бирок, пайда болгон периндоприлаттын саны азайбайт, бул дозаны тууралоону талап кылбайт (4.2. жана 4.4. бөлүмдөрдү караңыз).

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫК КАСИЕТТЕРИ**

### **6.1. Көмөкчү заттардын тизмеси**

Микрокристаллдык целлюлоза  
Лактоза моногидрат  
Магний стеараты  
Суусуз коллоиддик кремний диоксиди

#### **6.2. Дал келишпестик**

Колдонулбайт.

#### **6.3. Жарактуулук мөөнөтү**

3 жыл.

#### **6.4. Сактоодо өзгөчө алдын алуу этияттык чаралары**

25 °C дан ашпаган аба табында сактоо керек.

#### **6.5. Негизги таңгактын мүнөзү жана мазмуну**

29 же 30 таблеткадан төмөнкү тыгыздыктагы полиэтилен дозатору жана кургаткыч гели (силикагель) бар төмөн тыгыздыктагы полиэтилен капкагы бар полипропилен флакондо. 1 флакон кошумча баракчасы менен биринчи ачылышын көзөмөлдөгүчү бар картон таңгакка салынган.

#### **Ооруканалар үчүн таңгактоо:**

30 таблеткадан аз тыгыздыктагы полиэтилен дозатору жана кургаткыч гели (силикагель) бар төмөн тыгыздыктагы полиэтилен капкагы бар полипропилен флакондо.

1 флакон кошумча баракчасы менен биринчи ачылышын көзөмөлдөгүчү бар картон таңгакка салынган.

#### **6.6. Колдонулган дары препараттын же дары препаратты колдонуудан же аны менен иштөөдөн кийин алынган калдыктарды жок кылуу боюнча атайын сактык чаралары**

Өзгөчө талаптар жок.

### **7. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН ЭЭСИ**

Франция

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France

#### **Каттоо күбөлүгүнүн кармоочусунун өкүлү**

*Керектөөчүлөрдүн арыз-доолору төмөнкү дарекке жөнөтүлүшү керек:*

##### **Россия Федерациясы**

АК «Сервье» өкүлү

Дареги: 125196, Москва ш., Лесная көч., 7-үй,  
кабат 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. дареги: [servier.russia@servier.com](mailto:servier.russia@servier.com)

##### **Казакстан Республикасы жана Кыргыз Республикасы**

ЖЧШ «Сервье Казакстан»

Дареги: 050020, Алматы ш., пр. Достык 310

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. дареги: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)

**Беларусия Республикасы**

Беларусия Республикасында УАК “Les Laboratoires Servier” (Франция Республикасы) өкүлү

Дареги: 220030, Минск ш., Мясникова көч., 70,

303-кеңсе

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. дареги: [officeBY@servier.com](mailto:officeBY@servier.com)

**Армения Республикасы**

«Лаборатории Сервье» өкүлү

Дареги: 0001, Ереван ш., Түндүк проспектиси 1, Бизнес борбору «Норд»

Тел.: +374 (10) 505074

Эл. дареги: [mariam.antonvan@servier.com](mailto:mariam.antonvan@servier.com)

**7. КАТТОО КУБӨЛҮКТҮН (ТӨРДҮН) НОМЕРИ****8. БИРИНЧИ КАТТОО КҮНҮ (КАТТООНУ ТАСТЫКТОО, КАЙРАДАН ТАСТЫКТОО)**

Биринчи каттоо күнү:

**9. ТЕКСТИ КАЙРАДАН КАРАП ЧЫГУУ КҮНҮ**

Престанс дары препаратынын жалпы мүнөздөмөсү Евразиялык экономикалык биримдигинин маалымат порталындагы маалыматтык-коммуникациялык «Интернет» байланыш тармагында жеткиликтүү.