

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amlessa 4 mg/5 mg tabletes
Amlessa 4 mg/10 mg tabletes
Amlessa 8 mg/5 mg tabletes
Amlessa 8 mg/10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Amlessa 4 mg/5 mg tabletes

Katra tablete satur 4 mg perindoprila tert-butilamīna (*tert-butylamini perindoprilum*), kas atbilst 3,34 mg perindoprila, un 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) besilāta veidā.

Amlessa 4 mg/10 mg tabletes

Katra tablete satur 4 mg perindoprila tert-butilamīna (*tert-butylamini perindoprilum*), kas atbilst 3,34 mg perindoprila, un 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) besilāta veidā.

Amlessa 8 mg/5 mg tabletes

Katra tablete satur 8 mg perindoprila tert-butilamīna (*tert-butylamini perindoprilum*), kas atbilst 6,68 mg perindoprila, un 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) besilāta veidā.

Amlessa 8 mg/10 mg tabletes

Katra tablete satur 8 mg perindoprila tert-butilamīna (*tert-butylamini perindoprilum*), kas atbilst 6,68 mg perindoprila, un 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) besilāta veidā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Amlessa 4 mg/5 mg tabletes

Balta līdz gandrīz balta, apaļa, nedaudz abpusēji izliekta tablete ar slīpām malām, vienā tabletes pusē iegravēta atzīme U 1. Diametrs: aptuveni 7 mm.

Amlessa 4 mg/10 mg tabletes

Balta līdz gandrīz balta, kapsulas formas, abpusēji izliekta tablete, ar dalījuma līniju vienā pusē. Tablešu dalījuma līnijas vienā pusē ir iegravēta atzīme U un otrā - atzīme 2. Izmēri: aptuveni 12,5 mm x 5,5 mm. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes sadalīšanai divās vienādās devās.

Amlessa 8 mg/5 mg tabletes

Balta līdz gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta tablete ar slīpām malām, vienā tabletes pusē iegravēta atzīme U 3. Diametrs: aptuveni 9 mm.

Amlessa 8 mg/10 mg tabletes

Balta līdz gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta tablete ar slīpām malām un dalījuma līniju vienā pusē. Tablešu dalījuma līnijas vienā pusē ir iegravēta atzīme U un otrā - atzīme 4. Diametrs: aptuveni 9 mm. Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Amlessa indicēts kā aizvietojoša terapija esenciālas hipertensijas un/vai stabilas koronāras sirds slimības ārstēšanā pacientiem, kuru stāvoklis jau tiek kontrolēts ar kombinētu perindopriļa un amlodipīna lietošanu atbilstošā devā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Fiksētas devas kombinācija nav piemērota sākumterapijai.

Ja nepieciešama devas mainīšana, Amlessa devu var mainīt vai arī apsvērt individuālu devas titrēšanu ar brīvu kombināciju.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem un gados vecāki cilvēki (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru mazspēju perindopriļa izvadīšana no organisma samazinās. Tādēļ parastā medicīniskā uzraudzībā jāietver bieža kreatinīna un kālija līmeņa noteikšana. Amlessa var lietot pacienti ar kreatinīna klīrensu ≥ 60 ml/min, taču tā lietošana nav piemērota pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 60 ml/min. Šādiem pacientiem ieteicama individuāla devas titrēšana ar katru aktīvo vielu atsevišķi.

Amlodipīna koncentrācijas pārmaiņas plazmā nekorelē ar nieru darbības traucējumu pakāpi.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem: skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu

Ieteicamā deva pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem nav noteikta. Tādēļ Amlessa jālieto piesardzīgi.

Ieteikumi par devām pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav izstrādāti, tādēļ deva jāizraugās piesardzīgi, un ārstēšana jāsāk ar kādu no mazākajām devām (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Lai noskaidrotu optimālu sākumdevu un balstdevu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, pacientiem jāveic individuāla titrēšana, izmantojot amlodipīnu un perindopriļu atsevišķu preparātu veidā. Nav veikti pētījumi par amlodipīna farmakokinētiku smagu aknu darbības traucējumu gadījumā. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna lietošana jāsāk ar vismazāko devu, kas lēni jāpalielina.

Pediātriskā populācija

Amlessa nedrīkst lietot bērni un pusaudži, jo perindopriļa efektivitāte un panesamība bērniem un pusaudžiem gan monoterapijā, gan kombinācijā ar amlodipīnu nav zināma.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pa vienai tabletei dienā vienā devā, ieteicams no rīta un pirms ēdienreizes.

4.3. Kontrindikācijas

Ar perindopriļu saistītas

- Paaugstināta jutība pret perindopriļa tert-butilamīnu vai kādu citu AKE inhibitoru.
- Ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju saistīta angioedēma anamnēzē.
- Pārmantojama vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaicīga lietošana ar sakubitriļu/valsartānu. Amlessa lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitriļa/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4 un 4.5. apakšpunktu).
- Ekstrakorporāla terapija, kuras rezultātā asinis saskaras ar negatīvi lādētām virsmām (skatīt 4.5).

- apakšpunktu).
- Nozīmīga abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar amlodipīnu saistītas

- Smaga hipotensija.
- Paaugstināta jutība pret amlodipīnu vai kādu citu dihidropiridīna grupas līdzekli.
- Šoks, tai skaitā kardiogēns šoks.
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, ļoti izteikta aortas stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

Ar Amlessa saistītas

Visas augstāk norādītās ar aktīvajām vielām saistītās kontrindikācijas attiecas arī uz fiksēto kombināciju Amlessa.

- Paaugstināta jutība pret jebkuru 6.1. apakšpunktā minēto palīgvielu.
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Amlessa lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar perindoprilu saistīti

Īpaši brīdinājumi

Paaugstināta jutība/Angioedēma

Retos gadījumos pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, tai skaitā perindoprilu, radusies sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādas, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēma (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī parādība var rasties jebkurā terapijas brīdī. Šādos gadījumos nekavējoties jāpārtrauc Amlessa lietošana un jāsāk piemērota monitorēšana, kas jāturpina līdz pilnīgai simptomu izzušanai. Ja radusies tikai sejas un lūpu tūska, komplikācija izzdusi bez īpašas terapijas, lai arī simptomu mazināšanai noderīgi bijuši prethistamīna līdzekļi.

Ar balsenes tūska saistīta angioedēma var būt letāla. Ja komplikācija izpaužas ar mēles, balss spraugas vai balsenes tūska un var izraisīt elpceļu obstrukciju, nekavējoties jāsāk neatliekamās palīdzības pasākumi. Tie var ietvert adrenalīna ievadīšanu un/vai elpceļu caurejamības uzturēšanu. Pacientam jābūt ciešā medicīniskā uzraudzībā, līdz simptomi izzūd pilnīgi un stāvoklis stabilizējas.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir ar AKE inhibitoru terapiju nesaistīta angioedēma, var būt palielināts angioedēmas risks AKE inhibitora lietošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Retos gadījumos pacientiem, kas lietojuši AKE inhibitorus, radusies zarnu angioedēma. Šādiem pacientiem tā izpaužas ar vēdersāpēm (ar vai bez sliktas dūšas vai vemšanas); dažos gadījumos pirms tam nebija sejas angioedēma un C-1 esterāzes līmenis bija normāls. Angioedēmas diagnoze noteikta, izmantojot dažādas procedūras, tai skaitā vēdera dobuma datortomogrāfisku vai izmeklēšanu ar ultraskaņu, vai ķirurģiskas operācijas laikā, bet simptomi izzuda pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas.

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ. Ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc perindoprila pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar perindoprilu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar NEP inhibitoriem (piemēram, racekadotrilu), mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkuma ar elpošanas traucējumiem vai bez tiem) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Racekadotrila, mTOR inhibitoru (piemēram, sirolima, everolima, temsirolima) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsāk uzmanīgi.

Zarnu angioedēma jāiekļauj diferenciālā diagnostikā pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus un meklē

medicīnisku palīdzību vēdersāpju dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā

Retos gadījumos pacientiem, kas lietojuši AKE inhibitorus zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā ar dekstrāna sulfātu, radušās dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šādām reakcijām iespējams izvairīties, uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru terapiju pirms katras aferēzes.

Anafilaktoīdas reakcijas desensitivizācijas laikā

Pacientiem, kas lietojuši AKE inhibitoru desensitivizācijas terapijas laikā (piemēram, pret plēvspārņu indi), radušās anafilaktoīdas reakcijas. Šiem pacientiem anafilaktoīdas reakcijas nav radušās, ja AKE inhibitoru lietošana uz laiku pārtraukta, bet radušās atkārtoti pēc nejaušas vienlaicīgas lietošanas.

Neitropēnija/Agranulocitoze/Trombocitopēnija/Anēmija

Pacientiem, kas lietojuši AKE inhibitorus, radusies neitropēnija/agranulocitoze, trombocitopēnija un anēmija. Pacientiem ar normālu nieru darbību un bez citiem komplikācijas veicinošiem faktoriem neitropēnija rodas reti. Perindoprila tert-butilamīns sevišķi piesardzīgi jālieto pacientiem ar vaskulārām kolagēna slimībām, terapiju ar imūnsupresīviem līdzekļiem, allopurinolu vai prokaīnamīdu vai šo komplikāciju rašanos veicinošo faktoru kombināciju, īpaši gadījumos, ja jau ir nieru darbības traucējumi. Dažiem no šiem pacientiem radušās smagas infekcijas, kas dažos gadījumos nereaģēja uz intensīvu terapiju ar antibiotikām. Ja šādi pacienti lieto perindoprila tert-butilamīnu, ieteicama periodiska leukocītu skaita noteikšana un pacientiem jāieteic ziņot par jebkādam infekcijas pazīmēm (piemēram, sāpes kaklā, drudzis).

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AKE inhibitoru lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AKE inhibitoru terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AKE inhibitoru lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skat. 4.3. un 4.6. apakšpunktus).

Renovaskulāra hipertensija

Pacientam ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi lietojot AKE inhibitorus, ir palielināts hipotensijas un nieru mazspējas risks (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstēšana ar diurētiskajiem līdzekļiem var būt veicinošs faktors. Nieru funkciju zudums var rasties jau nelielu kreatinīna koncentrācijas serumā izmaiņu gadījumā un pat pacientiem ar vienpusēju nieru artēriju stenozi.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru hiperaldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas uz antihipertensīvajiem līdzekļiem, kuri darbojas, inhibējot renīna-angiotensīna sistēmu. Tāpēc šo zāļu lietošana nav ieteicama.

Piesardzība lietošanā

Hipotensija

AKE inhibitori var izraisīt strauju asinsspiediena pazemināšanos. Hipertensijas slimniekiem bez komplikācijām simptomātiska hipotensija radusies reti, un lielāka tās rašanās iespēja ir pacientiem ar samazinātu šķidrums daudzumu organismā, piemēram, pēc terapijas ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežotu sāls patēriņu, dialīzi, caureju vai vemšanu, kā arī pacientiem ar smagu renīnatarīgu hipertensiju (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar lielu simptomātiskas hipotensijas risku Amlessa lietošanas laikā cieši jāuzrauga asinsspiediens, nieru funkcijas un kālija līmenis serumā. Līdzīgi piesardzība jāievēro pacientiem ar išēmisku sirds vai cerebrovaskulāru slimību, kuriem pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai cerebrovaskulāras komplikācijas.

Hipotensijas rašanās gadījumā pacienti jānogulda uz muguras un, ja nepieciešams, viņiem jāveic intravenoza nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķidrums infūzija. Pārejoša hipotensija nav kontrindikācija turpmākai zāļu lietošanai, kas parasti, asinsspiedienam paaugstinoties pēc šķidrums tilpuma palielināšanas, sarežģījumus nerada.

Aortas un mitrālā vārstuļa stenoze / hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citu AKE inhibitoru gadījumā perindopriļa tert-butilamīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi un no kreisā kambara atejošo asinsvadu obstrukciju, piemēram, aortas stenozi vai hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) ieteicama individuāla devas titrēšana ar katru aktīvo vielu atsevišķi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Regulāra kālija un kreatinīna līmeņa uzraudzīšana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir normāla medicīnas prakse (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, kas lietojuši AKE inhibitorus, paaugstinājies urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, taču šī parādība pēc terapijas pārtraukšanas izzudusi. Šādas parādības rašanās iespēja palielinās pacientiem ar nieru mazspēju. Ja pacientam ir arī renovaskulāra hipertensija, pastāv palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Dažiem hipertensijas slimniekiem bez acīmredzamas nieru vaskulāras slimības radies parasti neliels un pārejošs urīnvielas līmeņa paaugstinājums asinīs un kreatinīna līmeņa pieaugums serumā, īpaši tad, ja perindopriļa tert-butilamīns lietots vienlaicīgi ar diurētisku līdzekli. Šīs parādības rašanās iespēja lielāka ir pacientiem ar jau esošiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu mazspēja

Retos gadījumos AKE inhibitoru lietošana tikusi saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz zibensveida aknu nekrozei un (dažkārt) nāvei. Šī sindroma mehānisms nav izprasts. Pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus un kuriem rodas dzelte vai izteikta aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un jāveic atbilstoša medicīniskā uzraudzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Etniskās atšķirības

AKE inhibitori angioedēmu melnādainiem pacientiem izraisa biežāk nekā slimniekiem ar citu ādas krāsu. Tāpat kā citi AKE inhibitori perindopriļa efektivitāte, pazeminot asinsspiedienu, melnādainiem pacientiem var būt zemāka nekā slimniekiem ar citu ādas krāsu, iespējams tādēļ, ka melnādainu hipertensijas slimnieku grupā biežāk ir pazemināts renīna līmenis.

Klepus

AKE inhibitoru lietošanas laikā radies klepus. Parasti klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru ierosināts klepus jāapsver kā viena iespējama klepus diferenciāldiagnoze.

Ķirurģiskas procedūras/Anestēzija

Pacientiem, kam tiek veikta nopietna ķirurģiska operācija, kā arī anestēzijas laikā ar līdzekļiem, kas izraisa hipotensiju, Amlessa var bloķēt angiotensīna II veidošanos pēc kompensējošas renīna izdalīšanās. Terapija jāpārtrauc vienu dienu pirms operācijas. Ja rodas hipotensija un pastāv iespēja, ka to izraisījis šāds mehānisms, ieteicamā korekcija ir šķidrums ievadīšana.

Kālija līmenis serumā

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, vecumu > 70 gadiem, cukura diabēta vienlaicīgi radušām komplikācijām, sevišķi dehidratāciju, akūtu sirds dekompensāciju, metabolisko acidozi un/vai pacientiem, kuri lieto kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tai skaitā sāls aizvietotājus), kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, vai pacientiem, kas lieto citas zāles, kuras saistītas ar kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piemēram, heparīnu, trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kas pazīstams arī kā trimetoprim/sulfametoksazols), un īpaši aldosterona antagonistus vai angiotensīna receptoru blokatorus, var rasties hiperkaliēmija. Hiperkaliēmija var izraisīt nopietnas, dažkārt letālas aritmijas. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un angiotensīna receptoru blokatori pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jālieto piesardzīgi un jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cukura diabēta slimnieki

Cukura diabēta slimnieki, kas lieto perorālos pret diabēta līdzekļus vai insulīnu, pirmā AKE inhibitoru terapijas mēneša laikā cieši jāuzrauga glikēmijas kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Ar amlodipīnu saistīta**Piesardzība lietošanā*

Amlodipīna lietošanas drošums un efektivitāte hipertensīvās krīzes gadījumos nav noteikta.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Tādēļ amlodipīna lietošana jāuzsāk zemāko devu robežās, un piesardzība jāievēro gan uzsākot terapiju, gan palielinot devu. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama lēna devas pielāgošana un rūpīga uzraudzība.

Pacienti ar sirds mazspēju

Pacienti ar sirds mazspēju jāārstē piesardzīgi. Ilglaika, ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (III un IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas) plaušu tūskas gadījumu biežums bija lielāks amlodipīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, ar piesardzību jālieto pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var paaugstināt tālāku kardiovaskulāro notikumu rašanās risku un mirstību.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Amlodipīnu šiem pacientiem var parakstīt parastās devās. Amlodipīna koncentrācijas izmaiņas plazmā nav atkarīga no nieru darbības traucējumu pakāpes. Amlodipīnu nevar izvadīt dialīzes ceļā.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas paaugstināšana jāveic piesardzīgi (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktus).

Ar Amlessa saistīta

Kā aprakstīts iepriekš - visi brīdinājumi attiecībā uz katru monokomponentu attiecas arī uz fiksēto kombinēto preparātu Amlessa.

*Piesardzība lietošanā**Mijiedarbība*

Amlessa lietošana vienlaicīgi ar litiju, kālijsaudzējošiem diurētiskiem līdzekļiem un kālija sāļiem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar perindoprilu saistīta

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Zāles, kas izraisa hiperkaliēmiju

Dažas zāles vai zāļu grupas var veicināt hiperkaliēmijas rašanās iespēju: aliskirēns, kālija sāļi, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, ACE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, NPIL, heparīni, imūnsupresanti, piemēram, ciklosporīns vai takrolims, trimetoprims un fiksētu devu kombinācijas ar sulfametoksazolu (kotrimoksazols). Kombinēšana ar minētajām zālēm palielina hiperkaliēmijas risku.

Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)

Aliskirēns

Pacientiem ar diabētu vai nieru darbības traucējumiem ir hiperkaliēmijas risks, nieru darbības rādītāju pasliktināšanās un kardiovaskulārās saslimstības un mirstības pieaugums.

Ekstrakorporāla terapija

Ekstrakorporāla terapija, kuras rezultātā asinis saskaras ar negatīvi lādētām virsmām, piemēram, dialīze vai hemofiltrācija ar noteiktām augstas caurlaidības spējas membrānām (piem., poliakrilonitrila membrānām) un zema blīvuma lipoproteīnu aferēze ar dekstrāna sulfātu, jo ir palielināts smagu anafilaktoīdu reakciju risks (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja šāda terapija ir nepieciešama, jāapsver iespēja izmantot cita veida dialīzes membrānu vai citas grupas antihipertensīvo līdzekļi.

Zāles, kas pastiprina angioedēmas risku

ACE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). ACE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar neprilizīna (NEP) inhibitoru var palielināt angioedēmas risku.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aliskirēns

Pārējiem pacientiem, neskaitot pacientus ar diabētu vai nieru darbības traucējumiem ir hiperkaliēmijas risks, nieru darbības rādītāju pasliktināšanās un kardiovaskulārās saslimstības un mirstības pieaugums.

Vienlaicīga ārstēšana ar ACE inhibitoru un angiotensīna receptoru blokatoru

Literatūrā ir ziņots, ka pacientiem ar apstiprinātu aterosklerotisku slimību, sirds mazspēju vai diabētu ar receptoru bojājumiem, vienlaicīga ārstēšana ar ACE inhibitoru un angiotensīna receptoru blokatoru ir saistīta ar lielāku hipotensijas, samaņas zuduma, hiperkaliēmijas un nieru darbības rādītāju pasliktināšanās (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) biežumu nekā viena renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējoša līdzekļa lietošana. Dubulta blokāde (piem., kombinējot ACE inhibitoru ar angiotensīna II receptoru antagonistu) pieļaujama tikai noteiktos atsevišķos gadījumos, rūpīgi kontrolējot nieru darbības rādītājus, kālija koncentrāciju un asinsspiedienu.

Estramustīns

Palielināts blakusparādību, piemēram, angioedēmas, risks.

Kotrimoksazols (trimetoprims/sulfametoksazols)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), var būt paaugstināts hiperkaliēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji

Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar perindoprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija (potenciāli ar letālu iznākumu), īpaši saistībā ar nieru darbības traucējumiem (hiperkaliēmiju izraisošās darbības summēšanās). Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Piesardzība jāievēro arī tad, ja perindoprilu lieto vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas paaugstina kālija līmeni serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo zināms, ka trimetoprimis darbojas līdzīgi kā kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, amilorīds. Tādēļ perindoprila kombinēšana ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.

Par spironolaktona lietošanu sirds mazspējas gadījumā skatīt zemāk.

Ciklosporīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar ciklosporīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Heparīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar heparīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Litijs

Lietojot vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem, atgriezeniski palielinājusies litija koncentrācija un radušās toksiskās reakcijas (smags neirotoksiskums). Perindoprila lietošana kombinācijā ar litiju nav ieteicama. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicams rūpīga uzraudzīt litija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā nepieciešama īpaša piesardzība**Pretdiabēta līdzekļi (insulīns, perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi)*

Epidemioloģiskie pētījumi ļauj domāt, ka AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu) vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu glikozes līmeņa pazemināšanos ar hipoglikēmijas risku. Šī parādība vairāk raksturīga pirmajās kombinētas ārstēšanas nedēļās un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Kāliju neaizturoši diurētiskie līdzekļi

Pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus, īpaši pacientiem, kam ir šķidruma un/vai sāļu zudums, pēc AKE inhibitoru terapijas uzsākšanas iespējama pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās. Hipotensīvās iedarbības iespējamību var mazināt, pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu, palielinot šķidruma vai sāļu uzņemšanu pirms terapijas sākuma ar nelielām un pakāpeniski palielinātām perindoprila devām.

Arteriālas hipertensijas gadījumā, kad iepriekš veikta diurētisko līdzekļu terapija ir izraisījusi sāļu/šķidruma zudumu, vai nu jāpārtrauc diurētiskā līdzekļa lietošana pirms AKE inhibitoru terapijas sākuma (šādā gadījumā vēlāk var atsākt lietot kāliju neaizturošu diurētisko līdzekli), vai arī AKE inhibitors jāsāk lietot nelielās un pakāpeniski palielinātās devās.

Sastrēguma sirds mazspējas gadījumā, ko ārstē ar diurētiskiem līdzekļiem, AKE inhibitora lietošana jāsāk ļoti nelielā devā, iespējams, pēc paralēli lietotā kāliju neaizturoša diurētiskā līdzekļa devas samazināšanas.

Jebkurā gadījumā pirmajās AKE inhibitoru terapijas nedēļās jākontrolē nieru funkcija (kreatinīna līmenis).

Kālijsaudzējošie diurētiskie līdzekļi (eplerenons, spironolaktons)

Ar eplerenonu vai spironolaktonu devās no 12,5 mg līdz 50 mg dienā un ar nelielām AKE inhibitoru devām:

Ārstējot II–IV pakāpes sirds mazspēju (NYHA), kad izsviedes frakcija ir <40% un iepriekš ir veikta ārstēšana ar AKE inhibitoriem un cilpas diurētiskajiem līdzekļiem, pastāv hiperkaliēmijas risks ar iespējami letālu iznākumu, it īpaši tad, ja nav ievēroti ieteikumi par šādas kombinācijas ordinēšanu.

Pirms tiek sākota šādas kombinācijas lietošana, pārliecinieties, vai nav hiperkaliēmijas un nieru darbības traucējumu.

Ieteicams rūpīgi kontrolēt kālija un kreatinīna koncentrāciju asinīs- pirmajā ārstēšanas mēnesī reizi nedēļā, bet pēc tam - reizi mēnesī.

Racekadotriļi:

Zināms, ka AKE inhibitori (piemēram, perindopriļi) var izraisīt angioedēmu. Ja tos lieto vienlaicīgi ar racekadotriļu (zāles, ko izmanto akūtas caurejas ārstēšanai), šis risks var būt palielināts.

mTOR inhibitori (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu):

Pacientiem, kuri vienlaicīgi terapijā saņem mTOR inhibitorus, var būt palielināts angioedēmas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPIL), tai skaitā aspirīns pa ≥ 3 g dienā:

Kad AKE inhibitori tiek lietoti vienlaicīgi ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.i. acetilsalicilskābi pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitoriem un neselektīvajiem NPIL), antihipertensīvais efekts var samazināties. AKE inhibitoru un NPIL vienlaicīga lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās, tai skaitā iespējamās akūtas nieru mazspējas, risku un paaugstināt kālija līmeni serumā, īpaši pacientiem, kuriem jau pirms terapijas sākšanas ir slikta nieru darbība. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija, kā arī jāapsver nieru darbības uzraudzīšana pēc vienlaiku terapijas sākšanas un periodiski turpmākā terapijas gaitā.

Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā nepieciešama neliela piesardzība

Gliptīni (linagliptīns, saksagliptīns, sitagliptīns, vildagliptīns)

Palielināts angioedēmas risks pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar AKE inhibitoru; tam pamatā ir samazinātā dipeptidilpeptidāzes IV (DPP-IV) aktivitāte gliptīnu ietekmē.

Simptomimētiskie līdzekļi

Simptomimētiskie līdzekļi var mazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo darbību.

Zelta preparāti

Retos gadījumos pacientiem, kas vienlaicīgi saņēmuši ārstēšanu ar injicējamiem zelta preparātiem (nātrija aurotiomalātu) un terapiju ar AKE inhibitoriem, tai skaitā perindopriļa, radušās nitritoīdas reakcijas (simptomi ir sejas sārtums, slikta dūša, vemšana un hipotensija).

Ar amlodipīnu saistīta

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Dantrolēns (infūzijās)

Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un datrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.

Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā nepieciešama īpaša aprūpe*CYP3A4 inhibitori*

Amlodipīna vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitoriem, azola pretsēnīšu līdzekļiem, makrolīdiem, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, verapamilu vai diltiazemu) var izraisīt būtisku amlodipīna iedarbības palielināšanos, kas palielina hipotensijas risku. Šīs farmakokinētiskās dažādības klīniskās izpausmes vairāk var būt izteiktas gados vecākiem cilvēkiem. Tādēļ var būt nepieciešama klīniska novērošana un devas pielāgošana.

CYP3A4 induktori

Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifampicīns, *Hypericum perforatum*).

Vienlaicīga lietošana, kas jāņem vērā

Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība pastiprina citu antihipertensīvo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Takrolims

Lietojot vienlaicīgi ar amlodipīnu, ir palielināts takrolima līmeņa risks asinīs, bet šīs mijiedarbības farmakokinētiskais mehānisms pilnībā nav zināms. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, parakstot amlodipīnu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar takrolimu, ir nepieciešama takrolima līmeņa kontrole asinīs un, ja nepieciešams, takrolima devas pielāgošana.

Klaritromicīns

Klaritromicīns ir CYP3A4 inhibitors. Pacientiem, kas saņem klaritromicīnu ar amlodipīnu ir paaugstināts hipotensijas risks. Ieteicama cieša pacientu novērošana, ja amlodipīns tiek lietots kopā ar klaritromicīnu.

Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori

mTOR inhibitori, piemēram, sirolims, temsirolims un everolims ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājas darbības CYP3A inhibitors. Vienlaicīgi lietojot amlodipīnu kopā ar mTOR inhibitoriem, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

Ciklosporīns

Mijiedarbības pētījumi ar ciklosporīnu un amlodipīnu veseliem brīvprātīgiem vai citai populācijai nav veikti, izņemot pacientiem pēc nieru transplantācijas, kad tika novērota mainīga ciklosporīna minimālās koncentrācijas palielināšanās (vidēji no 0%-40%). Jāapsver ciklosporīna līmeņa kontrole pacientiem pēc nieru transplantācijas, kuri saņem amlodipīnu, un, ja nepieciešams, jāveic ciklosporīna devas samazināšana.

Simvastatīns

Vienlaicīga vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošana kopā ar 80 mg simvastatīna, izraisīja simvastatīna iedarbības pastiprināšanos par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Pacientiem, kuri lieto amlodipīnu, jāierobežo simvastatīna deva līdz 20 mg dienā.

Citas kombinācijas

Klīniskajos pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna vai varfarīna farmakokinētiku.

Nav ieteicama amlodipīna lietošana vienlaicīgi ar greipfrūtiem vai to sulu, jo dažiem pacientiem var palielināties amlodipīna biopieejamība, kā rezultātā var pastiprināties asinsspiedienu pazeminošais efekts.

Saistībā ar Amlessa

Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā nepieciešama īpaša aprūpe

Baklofēns. Antihipertensīvās darbības pastiprināšanās. Jāuzrauga asinsspiediens un nieru darbība un, ja nepieciešams, jāpielāgo antihipertensīvā līdzekļa deva.

Vienlaicīga lietošana, kas jāņem vērā

Antihipertensīvie līdzekļi (piemēram, bēta blokatori) un vazodilatatori:

- Šo līdzekļu vienlaicīga lietošana var pastiprināt perindoprila un amlodipīna hipotensīvo darbību.
- Vienlaicīga lietošana ar nitroglicerīnu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu, tādēļ šādā gadījumā jāievēro piesardzība.
- Kortikosteroīdi, tetrakosaktīds: antihipertensīvās darbības mazināšanās (sāls un ūdens aizture kortikosteroīdu ietekmē).
- Alfa blokatori (prazosīns, alfuzosīns, doksazosīns, tamsulosīns, terazosīns): pastiprināta antihipertensīvā darbība un palielināts ortostatiskas hipotensijas risks.
- Amfiosīns: var pastiprināt amlodipīna antihipertensīvo darbību.
- Tricikliskie antidepresanti/antipsihotiskie līdzekļi/anestēzijas: paaugstināta antihipertensīvā darbība un ortostatiskās hipotensijas risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Šo kombinēto zāļu sastāvā esošo atsevišķo komponentu efekti grūtniecības un barošanas ar krūti laikā: Pirmajā grūtniecības trimestrī Amlessa lietošana nav ieteicama, Amlessa lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī.

Amlessa lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama. Lēmumu par barošanas ar krūti pārtraukšanu vai Amlessa terapijas pārtraukšanu jāpieņem, izvērtējot šīs terapijas nozīmību mātei.

GrūtniecībaAr perindoprilu saistīta

Pirmajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama (skat. 4.4. apakšpunktu). AKE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skat. 4.3. un 4.4.) apakšpunktu.

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbības grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši; taču nevar izslēgt nelielu riska pieaugumu. Ja vien AKE inhibitora terapijas turpināšana netiek uzskatīta par absolūti indicētu, pacientēm, kas ieplānojušas grūtniecību, terapija jāaizstāj ar citu hipertensijas ārstēšanas metodi, kuras drošums grūtniecības laikā ir noskaidrots. Ja iestājusies grūtniecība, terapija ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc un, ja tas ir piemēroti, jāsāk alternatīva terapija.

Zināms, ka AKE inhibitoru iedarbība otrā un trešā trimestra laikā cilvēkam izraisa fetotoksicitāti (samazinātas nieru funkcijas, samazināts amnija šķidruma daudzums, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un toksicitāti jaundzimušajiem (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja AKE inhibitori iedarbojušies grūtniecības otrajā trimestrī, ieteicama nieru funkciju un galvaskausa pārbaude ar ultraskaņu. Zīdaiņiem, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, cieši jāuzrauga hipotensijas pazīmes (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ar amlodipīnu saistīts

Amlodipīna lietošanas drošums cilvēka grūtniecības laikā nav noteikts.

Dati par ierobežotu skaitu zāļu iedarbībai pakļautu grūtniecību nenorāda, ka amlodipīnam vai citiem kalcija receptoru antagonistiem būtu kaitīga ietekme uz augļa veselību. Tomēr ir iespējams ilgstošāku dzemdību risks. Pētījumos ar dzīvniekiem pēc lielu devu lietošanas ir novērota toksiska ietekme uz reprodukcijas spēju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošana grūtniecības laikā ieteicama tikai tad, ja nav drošākas alternatīvas un pati slimība ir saistīta ar lielāku risku mātei un auglim.

Barošana ar krūti

Ar perindoprilu saistīta

Tā kā informācija par perindoprila lietošanu barošanas ar krūti laikā nav pieejama, Amlessa lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārāztītu drošuma raksturojumu barošanas ar krūti laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Ar amlodipīnu saistīta

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdaiņis saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3-7% un nepārsniedz 15%. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Lēmums par to, vai jāturpina/jāpārtrauc barošana ar krūti vai jāturpina/jāpārtrauc ārstēšana ar amlodipīnu jāpieņem, ievērojot bērna ieguvumu no barošanas ar krūti un amlodipīna lietošanas sniegto ieguvumu mātei.

Fertilitāte*Saistībā ar perindoprilu*

Nav novērota ietekme uz reproduktīvajām spējām vai fertilitāti.

Saistībā ar amlodipīnu

Ir ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās daži ar kalcija kanālu blokatoriem ārstētiem pacientiem. Nav pietiekamu klīnisko datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par Amlessa ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro, ka dažkārt var rasties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādībasa. Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās ziņotās blakusparādības, lietojot perindoprilu un amlodipīnu atsevišķi, ir: tūska, miegainība, reibonis, galvassāpes (īpaši ārstēšanas sākumā), disgeizija, parestēzija, redzes pasliktināšanās (tostarp diplopija), dzīnkstēšana ausīs, vertigo, sirdsklauves, piesarkšana, hipotensija (un ar hipotensiju saistītās izpausmes), dispnoja, klepus, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, dispepsija, vēdera izejas izmaiņas, caureja, aizcietējums, nieze, izsitumi, eksantēma, locītavu tūska (potīšu tūska), muskuļu spazmas, nogurums, astēnija.

b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šādas nevēlamās blakusparādības, kas radušās perindoprila vai amlodipīna terapijas laikā, norādītas atsevišķi un sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un šādās biežuma grupās:

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$)
- Ļoti reti ($< 1/10000$)
- Nav zināmi (nav iespējams noteikt pēc pieejamiem datiem)

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums	
		Amlodipīns	Perindopriils
Infekcijas un infestācijas	Rinīts	Retāk	Ļoti reti
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Eozinofīlija	-	Retāk*
	Leikopēnija/neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļoti reti	Ļoti reti
	Agranulocitose vai pancitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
	Trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļoti reti	Ļoti reti
	Hemolītiskā anēmija pacientiem ar iedzimtu G-6FDH deficītu (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipersensitivāte	Ļoti reti	Retāk
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija (SIADH)	-	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)	-	Retāk*
	Hiperkaliēmija, kas ir atgriezeniska, pārtraucot ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Retāk*
	Hiponatriēmija	-	Retāk*
	Hiperglikēmija	Ļoti reti	-
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Retāk	-
	Garastāvokļa pārmaiņas (tostarp trauksme)	Retāk	Retāk
	Depresija	Retāk	Retāk
	Miega traucējumi	-	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība (īpaši ārstēšanas sākumā)	Bieži	-
	Reibonis (īpaši ārstēšanas sākumā)	Bieži	Bieži
	Galvassāpes (īpaši ārstēšanas sākumā)	Bieži	Bieži
	Garšas sajūtas pārmaiņas	Retāk	Bieži
	Trīce	Retāk	-
	Hipostēzija	Retāk	-
	Parestēzija	Retāk	Bieži
	Sinkope	Retāk	Retāk
	Apjukuma stāvoklis	Reti	Ļoti reti
	Hipertonija	Ļoti reti	-
	Perifēriska neiropātija	Ļoti reti	-
	Cerebrovaskulārs bojājums, iespējams sekundāri pārmērīgai hipotensijai augsta riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
Ekstrapiramidāli traucējumi	Nav zināmi	-	
Acu bojājumi	Redzes traucējumi	Bieži	Bieži
	Diplopija	Bieži	-
Ausu un labirinta bojājumi	Džinkstēšana ausīs	Retāk	Bieži
	Vertigo	-	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Bieži	Retāk*
	Tahikardija	-	Retāk*
	Stenokardija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
	Miokarda infarkts, iespējams pēc	Ļoti reti	Ļoti reti

	pārmērīgas hipotensijas pacientiem ar paaugstinātu risku (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
	Aritmija (tai skaitā bradikardija, ventrikulāra tahikardija un priekškambaru mirgošana)	Retāk	Ļoti reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Piesarkšana	Bieži	Reti
	Hipotensija (un ar hipotensiju saistītās izpausmes)	Retāk	Bieži
	Vaskulīts	Ļoti reti	Retāk*
	Reino sindroms	-	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Bieži	Bieži
	Klepus	Retāk	Bieži
	Bronhospazma	-	Retāk
	Eozinofīliska pneimonija	-	Ļoti reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Smaganu hiperplāzija	Ļoti reti	-
	Sāpes vēderā	Bieži	Bieži
	Slikta dūša	Bieži	Bieži
	Vemšana	Retāk	Bieži
	Dispepsija	Bieži	Bieži
	Vēdera izejas izmaiņas	Bieži	-
	Sausums mutē	Retāk	Retāk
	Caureja	Bieži	Bieži
	Aizcietējums	Bieži	Bieži
	Pankreatīts	Ļoti reti	Ļoti reti
	Gastrīts	Ļoti reti	-
		Hepatīts, dzelte	Ļoti reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatīts, citolītisks vai holestātisks (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
	Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija (vairumā gadījumu kopā ar holestāzi)	Ļoti reti	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	Kvīnkes tūska	Ļoti reti	-
	Sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādas, mēles, balss aparāta un/vai balsenes angioedēma (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļoti reti	Retāk
	Daudzformu eritēma	Ļoti reti	Ļoti reti
	Alopēcija	Retāk	-
	Purpura	Retāk	-
	Ādas krāsas maiņa	Retāk	-
	Pastiprināta svīšana	Retāk	Retāk
	Nieze	Retāk	Bieži
	Izsitumi, eksantēma	Retāk	Bieži
	Nātrene (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk	Retāk
	Fotosensibilizācijas reakcijas	Ļoti reti	Retāk*
	Pemfigoīds	-	Retāk*
	Psoriāzes saasināšanās	-	Reti
	Stīvensa-Džonsona sindroms	Ļoti reti	-
	Eksfoliatīvs dermatīts	Ļoti reti	-
	Toksiska epidermas nekrolīze	Nav zināmi	-
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Locītavu tūska (potīšu tūska)	Bieži	-
	Artralģija	Retāk	Retāk*
	Mialģija	Retāk	Retāk*
	Muskuļu krampji	Bieži	Bieži
	Muguras sāpes	Retāk	-

Nieru un urīnceļu traucējumi	Urīnēšanas traucējumi, niktūrija, palielināts urīnēšanas biežums	Retāk	-
	Nieru darbības traucējumi	-	Retāk
	Akūta nieru mazspēja	-	Reti
	Anūrija/oligūrija	-	Reti
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Erektīlā disfunkcija	Retāk	Retāk
	Ginekomastija	Retāk	-
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska	Ļoti bieži	-
	Perifēra tūska	-	Retāk*
	Nespēks	Bieži	-
	Sāpes krūtīs	Retāk	Retāk*
	Astēnija	Bieži	Bieži
	Sāpes	Retāk	-
	Vājums	Retāk	Retāk*
	Pireksija	-	Retāk*
Izmeklējumi	Ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās	Retāk	-
	Paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs	-	Retāk*
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	-	Retāk*
	Paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs	-	Reti
	Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija	-	Reti
	Pazemināta hemoglobīna koncentrācija un samazināta hematokrīta vērtība	-	Ļoti reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kritieni	-	Retāk*

* Spontāni ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums aprēķināts pēc klīnisko pētījumu datiem

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Nav informācijas par Amlessa pārdozēšanu cilvēkiem.

Pieredze ar apzinātu amlodipīna pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Liela pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifērisku vazodilatāciju un sekojošu izteiktu un, iespējams, ilgstošu vispārēju hipotensiju. Jebkādas hipotensijas gadījumā, kuru izraisījusi amlodipīna pārdozēšana, nepieciešama monitorēšana kardioloģiskā intensīvās aprūpes palātā. Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanai var izmantot vazokonstriktoru, apsverot, vai nav kontrindikāciju tā lietošanai. Kalcija glikonāts intravenozi var būt noderīgs, pārtraucot kalcija kanālu blokādi. Amlodipīns nav dializējams.

Retos gadījumos ir ziņots par nekardiogēnu plaušu tūsku, kas ir amlodipīna pārdozēšanas sekas, kas var sākties vēlīni (24-48 stundas pēc zāļu lietošanas) un kuras dēļ var būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija. Veicinoši faktori var būt agrīni reanimācijas pasākumi (tai skaitā šķidruma pārslodze) asinsrites un sirds izsviedes uzturēšanai.

Ir ierobežoti dati par perindoprila pārdozēšanu cilvēkiem. ACE inhibitoru pārdozēšana var izraisīt šādus simptomus: hipotensiju, vaskulāru šoku, elektrolītu līdzsvara traucējumus, nieru mazspēju, hiperventilāciju, tahikardiju, sirdsklauves, bradikardiju, reiboni, trauksmi un klepu.

Ieteicamā terapija pārdozēšanas gadījumā ir normāla fizioloģiskā šķīduma intravenoza infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozīcijā. Ja iespējams, jāapsver arī terapija ar angiotensīna II infūziju un/vai kateholamīnu intravenozu ievadīšanu. Perindoprilu var izvadīt no sistēmiskās asinsrites ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pret terapiju rezistentas bradikardijas gadījumā ieteicama ārstēšana ar kardiostimulatoru. Nepārtraukti jāuzrauga vitālās pazīmes, elektrolītu līmenis un kreatinīna koncentrācija serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Līdzekļi, kas iedarbojas uz renīna-angiotensīna sistēmu, ACE inhibitori un kalcija kanālu blokatori, ATĶ kods: C09BB04.

Perindopriils

Perindoprila tert-butilamīns inhibē enzīmu, kas angiotensīnu I pārveido par angiotensīnu II (angiotensīnu konvertējošais enzīms – ACE). Pārveidojošais enzīms jeb kināze ir eksopeptidāze, kas ļauj angiotensīnu I pārveidot par vazokonstriktoru angiotensīnu II, kā arī izraisa vazodilatatora bradikinīna noārdīšanos par neaktīvu heptapeptīdu. ACE inhibēšana izraisa angiotensīna II daudzuma samazināšanos plazmā, tādēļ pastiprinās renīna aktivitāte plazmā (tiek nomākta renīna izdalīšanās negatīvā atgriezeniskā saite) un mazinās aldosterona sekrēcija. Tā kā ACE inaktivē bradikinīnu, šī enzīma inhibēšana izraisa arī pastiprinātu asins un lokālās kalikreīna-kinīna sistēmas aktivitāti (un tā arī prostaglandīnu sistēmas aktivizēšanu). Iespējams, ka šis mehānisms veicina asinsspiedienu pazeminošo ACE inhibitoru darbību un daļēji ir saistīts ar dažu blakusparādību (piemēram, klepus) rašanos.

Perindoprila tert-butilamīna darbojas aktīvā metabolīta perindoprilāta formā. Citi tā metabolīti *in vitro* nenomāca ACE aktivitāti.

Hipertensija

Perindoprila tert-butilamīns ir aktīvs visu hipertensijas pakāpju: vieglas, mērenas, smagas, gadījumā, turklāt sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens mazinās, gan pacientam esot guļus uz muguras, gan stāvus.

Perindoprila tert-butilamīns mazina perifērisko asinsvadu pretestību, izraisot asinsspiediena pazemināšanos. Tādēļ pastiprinās perifēriskā asinsrite, bet sirds darbības ātrums nemainās.

Parasti pastiprinās renālā asinsrite, bet glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) nemainās.

Antihipertensīvā darbība sasniedz maksimumu 4 līdz 6 stundu laikā pēc vienas devas un saglabājas vismaz 24 stundas: darbība pirms nākamās devas ir aptuveni 87-100 % maksimālās darbības.

Asinsspiediens pazeminās ātri. Reaģējošiem pacientiem asinsspiediens normalizējas mēneša laikā, un normāls asinsspiediens saglabājas bez tahifīlakses rašanās.

Terapijas pārtraukšana neizraisa "rikošeta" efektu.

Perindoprila tert-butilamīns mazina kreisā kambara hipertrofiju.

Pierādīts, ka perindoprila tert-butilamīnam ir vazodilatējošas īpašības. Tas uzlabo lielo artēriju elastību un mazina mazo artēriju sienas biezumu: lūmena attiecību.

Pacienti ar stabilu koronāro sirds slimību

EUROPA pētījums bija daudzcentru starptautisks, nejaušināts, dubultakls, ar placebo kontrolēts

klīniskais pētījums, kas ilga 4 gadus.

Divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit (12218) pacientu pēc 18 gadu vecuma nejaušināti saņēma pa 8 mg perindopriļa tert-butilamīna (atbilst 10 mg perindopriļa arginīnam) (n = 6110) vai placebo (n = 6108).

Klīniskā pētījuma pacientu grupā bija pierādījumi par koronāro artēriju slimību, bet nebija klīnisko sirds mazspējas pazīmju. Kopumā 90% pacientu bija miokarda infarkts un/vai koronāro asinsvadu revaskularizācija anamnēzē. Vairums pacientu pētāmo līdzekli lietoja papildus parastajai terapijai ar trombocītu inhibitoriem, lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem un beta blokatoriem.

Galvenais efektivitātes kritērijs bija kardiovaskulāras mirstības, neletāla miokarda infarkta un/vai sirds apstāšanās ar veiksmīgu reanimāciju kopējais gadījumu skaits. Terapija ar 8 mg perindopriļa (atbilst 10 mg perindopriļa arginīnam) tert-butilamīna vienu reizi dienā radīja nozīmīgu primārā galauzstādījuma absolūto samazināšanos par 1,9% (relatīvais riska samazinājums par 20%, 95% TI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Pacientiem, kuriem anamnēzē bija miokarda infarkts un/vai revaskularizācija, salīdzinot ar placebo grupu, primārā galauzstādījuma absolūtais samazinājums bija 2,2%, kas atbilst RRM par 22,4% (95% TI [12,0; 31,6] – p < 0,001).

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Amlodipīns

Amlodipīns ir dihidropiridīna grupas kalcija jonu plūsmas inhibitors un nomāc kalcija jona plūsmu cauri membrānai sirds un asinsvadu gludajā muskulatūrā. Amlodipīna antihipertensīvo darbību nodrošina tieša atslābinoša ietekme uz asinsvadu gludajiem muskuļiem. Precīzs mehānisms, kā amlodipīns mazina stenokardiju, nav pilnīgi noskaidrots, taču tas mazina kopējo išēmisko slogu šādi:

1. Amlodipīns paplašina perifēriskās arteriolas un tā mazina kopējo perifērisko pretestību (pēcslodzi), pret kuru sirds darbojas. Tā kā sirdsdarbības ātrums nemainās, šī sirds atslogošana mazina enerģijas patēriņu un skābekļa patēriņu miokardā.
2. Amlodipīna darbības mehānisms, iespējams, ietver arī galveno sirds vainagartēriju un arteriolu dilatāciju gan normālās, gan išēmiskās miokarda zonās. Šī dilatācija pastiprina skābekļa piegādi miokardam pacientiem ar koronārās artērijas spazmu (Princmetala jeb variāto stenokardiju).

Pacientiem ar hipertensiju amlodipīna lietošana vienu reizi dienā ļauj panākt klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos, pacientam esot gan guļus uz muguras, gan stāvus, visas 24 stundas. Tā kā amlodipīnam ir lēns darbības sākums, tas nevar radīt akūtu hipotensiju.

Pacientiem ar stenokardiju amlodipīna lietošana vienu reizi dienā palielina kopējo slodzes laiku, laiku līdz stenokardijas lēkmes sākumam un laiku līdz ST segmenta depresijai par 1 mm un mazina gan stenokardijas lēkmju biežumu, gan glicerīna trinitrāta tablešu patēriņu.

Amlodipīns nav bijis saistīts ne ar kādu nevēlamu metabolisku iedarbību vai ietekmi uz lipīdu koncentrāciju plazmā, tādēļ tas ir piemērots lietošanai pacientiem ar astmu, diabētu un podagru.

Lai salīdzinātu jaunāku zāļu (amlodipīnu vai AKE inhibitoru pirmās līnijas terapijai) un tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu efektivitāti vieglas līdz mērenas hipertensijas ārstēšanā, tika veikts pētījums par sirdslēkmju profilaksei paredzētu ārstēšanu hipertensijas mazināšanai un lipīdu līmeņa pazemināšanai (pētījums *ALLHAT*). Nozīmīgas sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju iznākumu atšķirības, izmantojot terapiju uz amlodipīna bāzes un tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu bāzes, netika novērotas.

Pediātriskā populācija

Pētījumā, kurā bija iesaistīti 268 bērni vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar galvenokārt sekundāru hipertensiju un 2,5 mg un 5 mg lielu amlodipīna devu lietošana tika salīdzināta ar placebo lietošanu, tika pierādīts, ka abas devas sistolisko asinsspiedienu pazemina ievērojami vairāk nekā placebo. Šī atšķirība starp abām devām nebija statistiski nozīmīga.

Amlodipīna ilgtermiņa ietekme uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību nav pētīta. Bērnībā veiktas amlodipīna terapijas ilgtermiņa efektivitāte, samazinot pieaugušo saslimstību ar sirds – asinsvadu sistēmas slimībām un mirstību no tām arī nav noteikta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Perindoprila un amlodipīna absorbcijas ātrums un apjoms Amlessa gadījumā nozīmīgi neatšķiras no perindoprila un amlodipīna absorbcijas ātruma un apjoma pēc atsevišķu tablešu lietošanas.

Perindoprils

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas perindoprila uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija tiek sasniegta 1 stundas laikā. Perindoprila noārdīšanās pusperiods plazmā ir 1 stunda.

Perindoprils ir aktīvās vielas priekštecis. Divdesmit septiņi procenti lietotās perindoprila devas nonāk asinīs aktīvā metabolīta perindoprilāta formā. Bez aktīvā perindoprilāta perindoprila metabolismā rodas vēl pieci savienojumi, kas ir neaktīvi. Perindoprilāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 līdz 4 stundu laikā.

Pārtikas patēriņš mazina pārveidošanos par perindoprilātu un arī biopieejamību, tādēļ perindoprils iekšķīgi jālieto vienā dienas devā no rīta pirms maltītes.

Pierādīta lineāra perindoprila devas sakarība ar tā iedarbību plazmā.

Izkliede

Izkliedes tilpums nepiesaistītam perindoprilātam ir aptuveni 0,2 l/kg. Perindoprilāta piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir 20%, galvenokārt tas notiek ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu, taču šī norise ir atkarīga no koncentrācijas.

Eliminācija

Perindoprilāts tiek izvadīts ar urīnu un nepiesaistītās daļas terminālais pusperiods ir aptuveni 17 stundas, kas nodrošina līdzsvara stāvokļa panākšanu 4 dienu laikā.

Gados vecāki cilvēki, sirds mazspēja, nieru mazspēja

Perindoprilāta eliminācija mazinās gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tādēļ parastā medicīniskā uzraudzība ietver biežu kreatinīna un kālija līmeņa noteikšanu.

Aknu darbības traucējumi

Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min.

Perindopriļa kinētika mainās pacientiem ar aknu cirozi: sākotnējās molekulas klīrenss aknās mazinās divas reizes. Taču izveidotā perindoprilāta daudzums nemainās, tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Amlodipīns

Uzsūkšanās, izkliede, piesaistīšanās pie plazmas proteīniem

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns uzsūcas labi, maksimālo līmeni asinīs sasniedzot 6-12 stundas pēc devas lietošanas. Aplēsts, ka tā absolūtā biopieejamība ir no 64 līdz 80%. Izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka aptuveni 97,5% asinīs esošā amlodipīna ir piesaistīti pie plazmas proteīniem.

Uzturs amlodipīna biopieejamību neietekmē.

Biotransformācija/eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 35-50 stundas, kas atbilst zāļu lietošanai vienu reizi dienā. Amlodipīns plaši tiek metabolizēts aknās līdz neaktīviem metabolītiem, bet 10 % neizmainīta amlodipīna un 60 % metabolītu tiek izvadīti kopā ar urīnu.

Gados vecāki cilvēki

Laiks līdz amlodipīna maksimālai koncentrācijai plazmā gados vecākiem cilvēkiem un jaunākiem pacientiem ir līdzīgs. Gados vecākiem cilvēkiem ir nosliece uz amlodipīna klīrensa mazināšanos un tās radītu AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanās atbilda tai, kas bija paredzama pētītajā pacientu vecuma grupā.

Aknu darbības traucējumi

Pieejamie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti. Pacientiem ar aknu mazspēju amlodipīna klīrenss ir lēnāks, tādēļ pagarinās amlodipīna eliminācijas pusperiods un par aptuveni 40–60% palielinās tā AUC.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Perindopriļns

Hroniskas perorālās toksicitātes pētījumos (žurkas un mērkaķi), mērķa orgāns ir nieres, kur rodas atgriezenisks bojājums.

In vitro un *in vivo* pētījumos nav novērota mutagenitāte.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos (ar žurkām, pelēm, trušiem un mērkaķiem) netika konstatētas embriotoksicitātes vai teratogenitātes izpausmes. Taču pierādīts, ka visi angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru klases pārstāvji nevēlami ietekmē vēlino augļa attīstību, izraisot augļa bojāeju un iedzimtus defektus grauzējiem un trušiem: radušies nieru bojājumi un pastiprināta peri- un postnatālā mirstība. Ilglaika pētījumos ar žurkām un pelēm nav novērota kancerogenitāte. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm fertilitāte netika ietekmēta.

Amlodipīns

Kancerogenitāte, mutagenitāte un fertilitātes traucējumi

Žurkām un pelēm, kam divus gadus tika iedarināts amlodipīns, apstākļos, kad vielas aprēķinātā

koncentrācija atbilda tai, ko rada 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg lielas dienas devas, pierādījumi par kancerogenitāti netika iegūti. Maksimālā deva bija tuva maksimālajai devai, ko panes peles, bet ne žurkas (pelēm tā bija līdzīga, bet žurkām divas reizes* lielāka par maksimālo ieteicamo klīnisko devu – 10 mg, pamatojoties uz devu miligramos uz m² ķermeņa virsmas laukuma).

Mutagenitātes pētījumu laikā zāļu izraisīta iedarbība netika konstatēta ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

Reprodukcijas spējas pētījumu laikā ir novērots, ka kalcija antagonisti vairāku sugu dzīvniekiem izraisa embriotoksicitātes un/vai teratogenitātes izpausmes, galvenokārt distālus skeleta jaunveidojumus.

Žurkām, kas saņēma līdz 10 mg/kg lielas amlodipīna dienas devas (tēviņi un mātītes tās saņēma attiecīgi 64 un 14 dienas pirms pārošanās), ietekme uz fertilitāti netika novērota (minētās devas ir astoņas reizes* lielākas par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu – 10 mg, pamatojoties uz devu miligramos uz m² ķermeņa virsmas laukuma). Citā pētījumā, kura laikā žurku tēviņi 30 dienas saņēma amlodipīna besilāta devu, kas līdzīga cilvēkam paredzētajai devai, pamatojoties uz miligramiem uz kg ķermeņa masas, tika novērota folikulus stimulējošā hormona un testosterona koncentrācijas pazemināšanās plazmā, kā arī spermas blīvuma, nobriedušu spermatozoīdu un nobriedušu Sertoli šūnu skaita samazināšanās.

Ar žurkām un pelēm veikto reprodukcijas spējas pētījumu laikā lietojot vielas devas, kas aptuveni 50 reizes lielākas par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz devu miligramos uz kg ķermeņa masas, ir novērota vēlāka un ilgstošāka atnešanās, kā arī mazuļu dzīvildzes samazināšanās.

*Pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidrogēnkarbonāts
Mikrokristāliska celuloze (E460)
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Nātrijs cietes glikolāts (A tips)
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts (E470b)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteriepakojumi (OPA/AL/PVC//Al folija): 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 un 100 tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Visas neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d, Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Amlessa 4 mg/5 mg tabletes: 11-0360

Amlessa 4 mg/10 mg tabletes: 11-0359

Amlessa 8 mg/5 mg tabletes: 11-0362

Amlessa 8 mg/10 mg tabletes: 11-0361

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 26. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2022

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.