

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prestozek 4 mg/5 mg tabletes  
Prestozek 4 mg/10 mg tabletes  
Prestozek 8 mg/5 mg tabletes  
Prestozek 8 mg/10 mg tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Prestozek 4 mg/5 mg tabletes  
Katra tablete satur 4 mg perindoprila terc-butilamīna (*Tert-butylamini perindoprilum*) un 5 mg amlodipīna (*Amlodipinum*), kas atbilst 6,94 mg amlodipīna besilāta.  
Prestozek 8 mg/5 mg tabletes  
Katra tablete satur 8 mg perindoprila terc-butilamīna (*Tert-butylamini perindoprilum*) un 5 mg amlodipīna (*Amlodipinum*), kas atbilst 6,94 mg amlodipīna besilāta.  
Prestozek 4 mg/10 mg tabletes  
Katra tablete satur 4 mg perindoprila terc-butilamīna (*Tert-butylamini perindoprilum*) un 10 mg amlodipīna (*Amlodipinum*), kas atbilst 13,87 mg amlodipīna besilāta.  
Prestozek 8 mg/10 mg tabletes  
Katra tablete satur 8 mg perindoprila terc-butilamīna (*Tert-butylamini perindoprilum*) un 10 mg amlodipīna (*Amlodipinum*), kas atbilst 13,87 mg amlodipīna besilāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Prestozek 4 mg/5 mg tabletes  
Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas neapvalkotas tabletes, kuru diametrs ir 7 mm.  
Prestozek 8 mg/5 mg tabletes  
Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas neapvalkotas tabletes, kuru vienā pusē iegravēts "100", bet otrā pusē iegravēts "5" un kuru diametrs ir 9 mm.  
Prestozek 4 mg/10 mg tabletes  
Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, plakanas neapvalkotas tabletes, kuru vienā pusē iegravēts "15" un kuru diametrs ir 9 mm.  
Prestozek 8 mg/10 mg tabletes  
Baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas neapvalkotas tabletes, kuru vienā pusē iegravēts "5" un kuru diametrs ir 9,5 mm.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Prestozek ir indicēts kā aizvietojoša terapija esenciālas hipertensijas un/vai stabilas koronāro artēriju slimības ārstēšanai pacientiem, kuru stāvoklis jau tiek kontrolēts ar perindoprilu un amlodipīnu, ko lieto līdztekus tajā pašā devu līmenī (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Viena tablete dienā kā viena deva, ko ieteicams lietot no rīta un pirms maltītes.

Fiksētu devu kombinācija nav piemērota sākotnējai terapijai.

Ja nepieciešama devu maiņa, var mainīt perindoprila un amlodipīna kombinācijas devu vai jālemj par individuālu titrēšanu ar brīvu kombināciju (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

#### *Īpašas pacientu grupas*

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

Perindoprila eliminācija ir samazināta gados vecākiem cilvēkiem un pacientiem ar nieru mazspēju. Tāpēc parastajā medicīniskajā novērošanā ietilps bieža kreatinīna un kālija līmeņa kontrole.

Perindoprila un amlodipīna kombināciju var lietot pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss  $\geq 60$  ml/min., un tā nav piemērota pacientiem ar kreatinīna klīrensu  $< 60$  ml/min. Ārstējot šos pacientus, ieteicama individuāla devu titrēšana ar katru komponentu atsevišķi.

Amlodipīnu, lietotu līdzīgās devās, labi panes gan gados vecāki, gan jauni pacienti. Gados vecākiem pacientiem ir ieteicami parastie dozēšanas režīmi, bet devas jāpalielina piesardzīgi. Amlodipīna koncentrācijas izmaiņas plazmā nav saistītas ar nieru darbības traucējumu pakāpi. Amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Perindoprila un aliskirēna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ( $GF\dot{A} < 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)*

Ieteikumi par devām pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav noskaidroti; tāpēc devas jāizvēlas piesardzīgi un jāsāk ar mazāko devu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Lai atrastu optimālo sākuma devu un uzturošo devu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, pacientu devu individuāli jātitrē, izmantojot brīvu amlodipīna un perindoprila kombināciju. Amlodipīna farmakokinētika smagu aknu darbības traucējumu gadījumā nav pētīta.

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna lietošana jāsāk ar vismazāko devu un lēni jātitrē.

#### *Pediātriskās populācijas*

Perindoprila un amlodipīna kombināciju nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo perindoprila un amlodipīna kombinācijas efektivitāte un panesība bērniem un pusaudžiem nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Lietošanai iekšķīgi.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret perindoprilu (vai kādu citu AKE inhibitoru), amlodipīnu (vai dihidropiridīnu atvasinājumiem) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Ar iepriekšēju AKE inhibitoru lietošanu saistīta angioedēma anamnēzē.
- Pārmantota vai idiopātiska angioedēma.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smaga hipotensija.
- Šoks, arī kardiogēns šoks.
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piem., augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.
- Prestozek vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošiem preparātiem ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $GF\dot{A} < 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu),
- Lietošana vienlaicīgi ar sakubitriļu/valsartānu. Perindoprila lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitriļa/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visi šeit uzskaitītie uz katru atsevišķo komponentu attiecināmie brīdinājumi attiecināmi arī uz fiksēto perindoprilu un amlodipīna kombināciju.

##### Saistīti ar perindoprilu

##### *Paaugstināta jutība/angioedēma*

Reti ziņots par sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēmu pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, arī perindoprilu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā var attīstīties jebkurā brīdī terapijas laikā. Šajos gadījumos perindoprilu un amlodipīna kombinācijas lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša novērošana, kas jāturpina līdz pilnīgai simptomu izzušanai. Gadījumos, kad pietūkums aprobežojās ar seju un lūpām, traucējumi parasti pārgāja bez ārstēšanas, lai gan antihistamīni bija noderīgi simptomu novērošanā.

Ar balsenes tūsku saistīta angioedēma var būt letāla. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni un ir aizdomas, ka tā varētu izraisīt elpceļu nosprostošanos, nekavējoties jāsāk neatliekamā terapija. Tā var ietvert adrenalīna ievadīšanu un/vai elpceļu caurlaidības uzturēšanu. Pacientam jābūt rūpīgā medicīnu uzraudzībā, līdz panākta pilnīga un noturīga simptomu izzušana.

Pacientiem, kuru anamnēzē ir ar AKE inhibitoru lietošanu nesaistīta angioedēma, lietojot AKE inhibitorus, var būt palielināts angioedēmas risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Reti ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kas lietojuši AKE inhibitorus. Šiem pacientiem bija vērojamas sāpes vēderā (ar vai bez sliktas dūšas vai vemšanas); dažos gadījumos sejas angioedēma iepriekš nebija attīstījusies un C-1 esterāzes līmenis bija normāls. Šāda angioedēma tika noteikta ar vēdera dobuma datortomogrāfijas vai ultraskaņas procedūras palīdzību vai operācijas laikā, un simptomi izzuda pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas.

Zarnu angioedēma ir jāiekļauj AKE inhibitorus lietojošo pacientu ar vēdersāpēm diferenciāldiagnozē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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 perindoprilu 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 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, sirolīma, everolīma, temsirolīma) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsāk uzmanīgi.

##### *Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā*

Retos gadījumos AKE inhibitorus lietojošiem pacientiem zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes ar dekstrāna sulfātu laikā attīstījās dzīvību apdraudošas anafilaktiskas reakcijas. Šīs reakcijas tika novērstas, pirms katras aferēzes uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru lietošanu.

##### *Anafilaktoīdas reakcijas desensibilizācijas laikā*

Pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus, desensibilizācijas (piem., pret plēvspārņu indi) laikā ir attīstījušās anafilaktoīdas reakcijas. Tiem pašiem pacientiem no anafilaktoīdām reakcijām izdevās izvairīties, AKE inhibitoru lietošanu uz laiku pārtraucot, taču nejaušas atkārtotas lietošanas gadījumā tās radās no jauna.

##### *Neitropēnija/agranulocitoze/trombocitopēnija/anēmija*

Ir ziņots par neitropēniju/agranulocitozi/trombocitopēniju un anēmiju pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus. Pacientiem ar normālu nieru funkciju un bez citiem apgrūtinājošiem faktoriem neitropēnija attīstās reti. Perindopriļs īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem ar kolagēna–asinsvadu slimībām, pacientiem, ko ārstē ar imūnsupresantiem, pacientiem, ko ārstē ar allopurinolu vai prokaīnamīdu, kā arī pacientiem ar šo

apgrūtināšo faktoru kombināciju, īpaši, ja pacienta nieru funkcija jau ir traucēta. Dažiem no šiem pacientiem attīstījās smagas infekcijas, kas nelielā skaitā gadījumos nereaģēja uz intensīvu terapiju ar antibiotikām. Ja perindoprilu lieto šādiem pacientiem, ieteicams periodiski kontrolēt leikocītu skaitu, un pacientiem jāizstāsta, ka jāziņo par katru infekcijas pazīmi (piem., iekaisušu kaklu, drudzi).

#### *Grūtniecība*

AKE inhibitoru lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad AKE inhibitoru turpmāka lietošana tiek atzīta par būtisku, pacientēm, kas plāno grūtniecību, jāordinē alternatīva antihipertensīva terapija ar apstiprinātu drošuma profilu lietošanai grūtniecības laikā. Diagnosticējot grūtniecību, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja iespējams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

#### *Hipotensija*

AKE inhibitori var izraisīt strauju asinsspiediena pazemināšanos. Simptomātiska hipotensija pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām novērota reti un biežāk attīstās pacientiem ar šķidruma zudumu, piem., diurētiku lietošanas, sāls ierobežojuma uzturā, dialīzes, caurejas vai vemšanas rezultātā, kā arī pacientiem ar smagu no reņina atkarīgu hipertensiju (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar augstu simptomātiskas hipotensijas riska pakāpi asinsspiediens, nieru funkcija un kālija līmenis serumā rūpīgi jākontrolē, perindoprila un amlodipīna kombinācijas lietošanas laikā.

Līdzīgi apsvērumi jāņem vērā pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai cerebrovaskulāru išēmiju, kuriem pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus uz muguras un nepieciešamības gadījumā viņam intravenozi jāievada nātrija hlorīda 9 mg + ml (0,9 %) infūzijas veidā. Pārejoša hipotensīva reakcija nav kontrindikācija nākamajām devām, ko parasti var lietot bez problēmām, tiklīdz asinsspiediens pēc šķidruma daudzuma atjaunošanas ir paaugstinājies.

Dažiem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, kuru asinsspiediens ir normāls vai zems, perindoprils asinsspiedienu var pazemināt vēl vairāk. Šis efekts ir sagaidāms, un parasti tas nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, iespējams, jāsamazina deva vai jāpārtrauc perindoprila lietošana.

#### *Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiskā kardiomiopātija*

Tāpat kā citi AKE inhibitori, perindoprils jālieto piesardzīgi pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi un kreisā kambara izplūdes ceļa obstrukciju, piemēram, aortas atveres stenozes vai hipertrofiskās kardiomiopātijas gadījumā.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min.), ieteicams individuāli titrēt atsevišķo komponentu devas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Regulāra kālija un kreatinīna līmeņa kontrole ir daļa no ierastās medicīniskās prakses, ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artēriju stenozi, lietojot AKE inhibitorus, novēroja urīnvielas līmeņa paaugstināšanos asinīs un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā, kas parasti ir atgriezeniska, pārtraucot terapiju. Īpaši liela šādu traucējumu rašanās varbūtība ir pacientiem ar nieru mazspēju. Ja pacientam ir arī renovaskulāra hipertensija, tad smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks ir palielināts. Dažiem hipertensīviem pacientiem bez nepārprotamas iepriekšējas nieru asinsvadu slimības paaugstinājās urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, paaugstinājums parasti bija maznozīmīgs un pārejošs, īpaši gadījumos, kad perindoprilu lietoja kopā ar diurētiku. Ticamāk tas iespējams pacientiem ar iepriekš bijušiem nieru darbības traucējumiem. Iespējams, būs jāsamazina diurētiķa un/vai perindoprila deva un/vai jāpārtrauc to lietošana.

#### *Aknu mazspēja*

AKE inhibitoru lietošana reti saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz fulminantai aknu nekrozei un (dažreiz) nāvei. Šā sindroma mehānismi nav izprasti. Pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus un kam attīstās dzelte vai ievērojami paaugstinās aknu enzīmu līmenis, AKE inhibitoru lietošana jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša medicīniskā novērošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Rase*

Pacientiem ar melnu ādas krāsu AKE inhibitori biežāk nekā pacientiem ar citu ādas krāsu izraisa angioedēmu.

Tāpat kā citi AKE inhibitori, perindoprils asinsspiedienu melnās rases pārstāvjiem var pazemināt mazāk efektīvi nekā pārējiem, iespējams, tāpēc, ka melnās rases pārstāvjiem ar hipertensiju biežāk ir zems renīna līmenis.

#### *Klepus*

Ir ziņots par klepu AKE inhibitoru lietošanas laikā. Raksturīgi, ka klepus parasti ir neproduktīvs, pastāvīgs un beidzas pēc terapijas kursa pārtraukšanas. AKE inhibitoru ierosināts klepus ir jāņem vērā kā daļa no klepus diferenciāldiagnozes.

#### *Operācija/anestēzija*

Pacientiem, kam paredzēta nopietna operācija vai anestēzija ar hipotensiju izraisošiem līdzekļiem, perindoprila un amlodipīna kombinācija var bloķēt angiotensīna II veidošanos sekundāri kompensējošai renīna sekrēcijai. Zāļu lietošana jāpārtrauc vienu dienu pirms operācijas. Ja hipotensija attīstās un tiek atzīts, ka tās cēlonis ir šis mehānisms, to var novērst, palielinot intravaskulāra šķidruma tilpumu.

#### *Hiperkaliēmija*

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Hiperkaliēmijas attīstības riska faktori ir nieru mazspēja, nieru funkcijas pasliktināšanās, vecums (> 70 gadi), cukura diabēts, interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliskā acidoze un kāliju aizturošu diurētiku (piem., spironolaktona, eplerenona, triamterēna vai amilorīda) lietošana, kāliju saturošu uztura bagātinātāju lietošana vai kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana; kā arī citu zāļu, kas saistītas ar kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piem., heparīna, trimetoprīmu vai kotrimoksazola, zināma arī kā trimetoprīms/sulfametoksazols), aldosterona antagonistus vai angiotensīna receptoru blokatorus lietošana. Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošu diurētiku, kāliju saturošu sāls aizstājēju, aldosterona antagonistus vai angiotensīna receptoru blokatorus lietošana var izraisīt būtisku kālija līmeņa serumā paaugstināšanos – īpaši pacientiem ar traucētu nieru funkciju. Hiperkaliēmija var izraisīt smagas, dažreiz letālas aritmijas. Ja perindoprila vienlaicīga lietošana ar kādu no iepriekš minētajām zālēm tiek atzīta par piemērotu, tie jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar cukura diabētu*

Pacientiem ar cukura diabētu, kuri tiek ārstēti ar perorāliem pretdiabēta līdzekļiem vai insulīnu, glikēmijas kontrole rūpīgi jāuzrauga AKE inhibitora lietošanas pirmajā mēnesī (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Nieru transplantācija*

Pieredzes par perindoprila lietošanu pacientiem ar nesenu nieru transplantāciju nav.

#### *Hemodialīzes pacienti*

Ziņots par anafilaktoīdām reakcijām pacientiem, kam dialīze veikta ar augstas plūsmas membrānām un kas AKE inhibitoru lietošanas laikā. Ārstējot šos pacientus, jālemj par to, vai lietot cita veida dialīzes membrānu vai citas klases prehipertensijas līdzekļi.

#### *Stabila koronāro artēriju slimība*

Ja perindoprila lietošanas pirmajā mēnesī attīstās nestabils stenokardijas epizode (neatkarīgi no nopietnības), vispirms jāveic rūpīga ieguvuma/riska novērtēšana un tikai tad var turpināt terapiju.

#### *Divkārša renīna–angiotensīna–aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde*

Ir pierādījumi, ka AKE inhibitoru un angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna līdztekus lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (arī akūtas nieru mazspējas) risku. Tāpēc divkārša RAAS blokāde, lietojot AKE inhibitoru kombinācijā ar angiotensīna II blokatoru vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja divkāršas blokādes terapija tiek atzīta par absolūti nepieciešamu, tai jānotiek tikai speciālista uzraudzībā, bieži rūpīgi kontrolējot nieru funkcijas elektrolītu līmeni un asinsspiedienu.

AKE inhibitorus nedrīkst lietot līdztekus angiotensīna II receptoru blokatoriem, ja pacientam ir diabētiskā nefropātija.

Saistīti ar amlodipīnu

Amlodipīna drošums un efektivitāte hipertensīvās krīzes gadījumā nav pierādīti.

Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Pacienti ar sirds mazspēju ir jāārstē piesardzīgi.

Ilgtermiņa, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA III un IV klase) ziņojumi plaušu tūskas gadījumu sastopamību ar amlodipīnu ārstētajā grupā bija lielāks nekā placebo grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kalcija kanālu blokatori (arī amlodipīns) piesardzīgi jālieto pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var palielināt kardiovaskulāru notikumu un mirstības risku nākotnē.

Lietošana pacientiem ar traucētu aknu funkciju

Pacientiem ar traucētu aknu funkciju eliminācijas pusperiods ir pagarināts un AUC vērtības ir lielākas; ieteikumi par devām nav noteikti. Tāpēc amlodipīna lietošana jāsamazina ar mazāko devu un jāīsteno piesardzīgi gan terapijas sākumā, gan devas palielināšanas laikā.

Lēna devu titrēšana un rūpīga kontrole var būt nepieciešama pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem.

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem cilvēkiem devas jāpalielina piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana nieru mazspējas gadījumā

Amlodipīnu šiem pacientiem var lietot parastās devās. Amlodipīna koncentrācijas izmaiņas plazmā nav saistītas ar nieru darbības traucējumu pakāpi. Amlodipīnu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Saistīti ar perindopriļa un amlodipīna kombināciju

Visi iepriekš uzskaitītie uz katru atsevišķo komponentu attiecināmie brīdinājumi ir attiecināmi arī uz fiksēto perindopriļa un amlodipīna kombināciju.

Piesardzība lietošanas laikāMijiedarbība

Perindopriļa un amlodipīna vienlaicīga lietošana ar litiju, kāliju aizturošiem diurētiķiem, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem vai dantrolēnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Perindopriļa vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $GF\dot{A} < 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.3. 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**Saistīti ar perindopriļuKontrindicēts (skatīt 4.3 apakšpunktu)Divkārša renīna–angiotensīna–aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka divkārša renīna–angiotensīna–aldosterona sistēmas (RAAS) blokāde, lietojot ACE inhibitorus kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem vai aliskirēnu, ir saistīta ar tādu nevēlamu blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (arī nieru mazspēja) biežāku attīstību, salīdzinot ar viena RAAS ietekmējoša līdzekļa lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Perindopriļa kombinācija ar aliskirēnu ir kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $GF\dot{A} < 60$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), un tā nav ieteicama citiem pacientiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

*Kāliju aizturošie diurētiķi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizstājēji*

Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar perindoprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. 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.

*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*

Zināts par atgriezenisku litija koncentrācijas paaugstināšanos serumā un toksicitātes palielināšanos (smaga neirotoksicitāte) AKE inhibitoru vienlaicīgas lietošanas laikā. Perindoprila kombinācija ar litiju nav ieteicama.

Ja šī kombinācija izrādās nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Estramustīns*

Palielināts tādu nevēlamu blakusparādību kā angioedēmas risks.

*Vienlaicīga lietošana, kad jāievēro īpaša piesardzība**Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), starp tiem aspirīns  $\geq 3$  g/dienā*

Ja AKE inhibitorus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdajām pretiekaisuma zālēm (t. i., acetilsalicilskābi pretiekaisuma devu režīmā, COX-2 inhibitoriem un neselektīviem NSPL), iespējama antihipertensīvās iedarbības pavājināšanās. AKE inhibitoru un NSPL vienlaicīga lietošana var izraisīt nieru funkcijas pasliktināšanās riska palielināšanos, piemēram, iespējama akūta nieru mazspēja un kālija līmeņa paaugstināšanās serumā, īpaši pacientiem ar jau esošiem nieru darbības traucējumiem. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina pietiekama hidratācija; jāapsver nieru funkcijas kontrole pēc vienlaicīgas lietošanas sākšanas un periodiski arī vēlāk.

*Pretdiabēta līdzekļi (insulīns, perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi)*

Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori var palielināt hipoglikēmisko iedarbību pacientiem ar cukura diabētu, kuri tiek ārstēti ar insulīnu vai hipoglikēmiskajiem sulfonamīdiem. Hipoglikēmiskās epizodes iestājas ļoti reti (iespējama glikozes panesības uzlabošanās, kad samazinās vajadzība pēc insulīna).

*Racekadotrils*

Ir zināms, ka AKE inhibitori (piemēram, perindoprils) izraisa angioedēmu. Šis risks var būt paaugstināts, ja vienlaicīgi tiek lietots racekadotrils (zāles, ko lieto pret akūtu caureju).

*Zāles, kas pastiprina angioedēmas risku*

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitriļu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotriļu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Vienlaicīga lietošana, kas jāņem vērā**Diurētiskie līdzekļi*

Pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus, jo īpaši tiem, kam ir šķidrums un/vai sāļu zudums, pēc AKE inhibitora lietošanas sākšanas var pārmērīgi pazemināties asinsspiediens. Pārtraucot lietot diurētisko līdzekli un palielinot šķidrums daudzumu vai sāls uzņemšanu, var samazināt hipotensīvu izpausmju iespējamību pirms terapijas sākšanas ar mazām perindopriļa devām, kas pakāpeniski tiks palielinātas.

#### *Simptomimētiķi*

Simptomimētiski līdzekļi var pavājināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

#### *Zelts*

Reti ziņots par nitritoīdām reakcijām (simptomi ir piesarkums, slikta dūša, vemšana un hipotensija) pacientiem, ko ārstē ar injicējama zelta (nātrija aurotiomaleāta) terapiju un kas vienlaicīgi lieto AKE inhibitoru, (arī perindopriļu).

#### *Saisīti ar amlodipīnu*

##### *Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

Dantrolēns (infūzija) Pēc verapamila un intravenoza dantrolēna ievadīšanas dzīvniekiem novērota ar hiperkaliēmiju saistīta letāla kreisā kambara fibrilācija un kardiovaskulārs kolapss. Hiperkaliēmijas riska dēļ no tādu kalcija kanālu blokatoru kā amlodipīns vienlaicīgas lietošanas ieteicams izvairīties pacientiem, kuriem varētu būt ļaundabīga hipertermija, kā arī gadījumā, ja tiek ārstēta ļaundabīga hipertermija.

##### *Vienlaicīga lietošana, kad jāievēro īpaša piesardzība*

###### *Takrolīms*

Vienlaicīga amlodipīna lietošana palielina takrolīma līmeni asinīs. Lai izvairītos no takrolīma toksicitātes pacientiem, kuri lieto amlodipīnu un takrolīmu vienlaicīgi, ieteicams kontrolēt takrolīma līmeni asinīs un, ja nepieciešams, veikt takrolīma devas pielāgošanu.

###### *Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori*

mTOR inhibitori, piemēram, sirolīms, temsirolīms un everolīms, ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Vienlaicīgi lietojot mTOR inhibitorus, amlodipīns var palielināt mTOR inhibitoru iedarbību.

###### *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, asinszāle (hypericum perforatum)).

###### *CYP3A4 inhibitori*

Amlodipīna vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vai mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (proteāžu inhibitoriem, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem, tādiem makrolīdiem kā eritromicīns vai klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) var izraisīt būtisku amlodipīna iedarbības pastiprināšanos, kā rezultātā paaugstinās hipotensijas risks. Klīniski šīs farmakokinētiskās pārmaiņas spēcīgāk var izpausties gados vecākiem cilvēkiem. Ieteicama rūpīga pacientu novērošana un var būt nepieciešama devas pielāgošana.

##### *Vienlaicīga lietošana, kas jāņem vērā*

Amlodipīna asinsspiedienu pazeminošā iedarbība papildina citu zāļu ar antihipertensīvām īpašībām asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

##### *Citas kombinācijas*

Klīniskajos mijiedarbības pētījumos amlodipīns neietekmēja atorvastatīna, digoksīna, un varfarīna farmakokinētiku.

Amlodipīna lietošana ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu nav ieteicama, jo daži pacientiem var palielināties biopieejamība, tāpēc pastiprināsies asinsspiedienu pazeminošā iedarbība.

##### *Ciklosporīns*

Ciklosporīna un amlodipīna mijiedarbības pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem vai citām populācijām nav



veikti. Izņēmums ir pacienti pēc nieru transplantācijas, kuriem tika novērota dažāda ciklosporīna minimālās koncentrācijas palielināšanās (vidēji par 0–40 %). Pacientiem, kuri pēc nieru transplantācijas lieto amlodipīnu, jāapsver ciklosporīna līmeņa kontrole, un nepieciešamības gadījumā, jāsamazina ciklosporīna deva.

#### Simvastatīns

Vairāku amlodipīna 10 mg devu vienlaicīga lietošana ar 80 mg simvastatīna izraisīja simvastatīna iedarbības pieaugumu par 77 %, salīdzinot ar paša simvastatīna iedarbību. Pacientiem, kas lieto amlodipīnu, simvastatīna deva jāsamazina līdz 20 mg dienā.

#### Saistīti ar perindopriļa un amlodipīna kombināciju

##### Vienlaicīga lietošana, kad jāievēro īpaša piesardzība

###### Baklofēns

Pastiprināta antihipertensīvā darbība. Asinsspiediena un nieru funkcijas kontrole un asinsspiedienu pazeminošā līdzekļa devas pielāgošana, ja nepieciešams.

##### Vienlaicīga lietošana, kas jāņem vērā

- Prehipertensijas līdzekļi (tādi kā bēta blokatori) un vazodilatatori: šo preparātu vienlaicīga lietošana var palielināt perindopriļa un amlodipīna hipotensīvo iedarbību; vienlaicīga lietošana ar nitroglicerīnu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu, tāpēc tā jāvērtē piesardzīgi.
- Kortikosteroīdi, tetrakozaktīds: antihipertensīvā efekta pavājināšanās (sāls un ūdens aizture kortikosteroīdu iedarbības dēļ).
- Alfa blokatori (prazosīns, alfuzosīns, doksazosīns, tamsulosīns, terazosīns): pastiprināta antihipertensīvā iedarbība un palielināts ortostatiskās hipotensijas risks.
- Amifostīns: var potencēt amlodipīna antihipertensīvo iedarbību.
- Tricikliskie antidepresanti/ antipsihotiskie līdzekļi/ anestēzijas līdzekļi : pastiprināta antihipertensīvā iedarbība un palielināts ortostatiskās hipotensijas risks.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Ņemot vērā šīs kombinācijas individuālo sastāvdaļu iedarbību uz grūtniecību un barošanu ar krūti:

Perindopriļa un amlodipīna kombinācija nav ieteicama grūtniecības pirmajā trimestrī. Perindopriļa un amlodipīna kombinācija ir kontraindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī.

Perindopriļa un amlodipīna kombinācija nav ieteicama barošanas ar krūti laikā. Tāpēc ir jāpieņem lēmums, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt perindopriļa un amlodipīna kombinācijas lietošanu, ņemot vērā šīs terapijas nozīmīgumu mātei.

#### Grūtniecība

##### Saistīti ar perindopriļu

AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru ekspozīcijas grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši; tomēr nelielu risku izslēgt nav iespējams. Tomēr, ja AKE inhibitoru turpmāka lietošana tiek atzīta par būtisku, pacientēm, kas plāno grūtniecību, jāordinē alternatīva antihipertensīva terapija, kuras drošuma profils apstiprināts lietošanai grūtniecības laikā. Diagnosticējot grūtniecību, AKE inhibitoru lietošana jāpārtrauc nekavējoties un, ja iespējams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka AKE inhibitoru terapija grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ierosina cilvēka augļa toksicitāti (pavājināta nieru funkcija, oligohidramnijs, aizkavēta galvaskausa pārkaulošanās) un jaundzimušā toksicitāti (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja AKE inhibitors lietots grūtniecības otrajā trimestrī, ieteicama nieru funkcijas un galvaskausa pārbaude ar ultraskaņas aparātu.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu hipotensiju (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### Saistīti ar amlodipīnu

Amlodipīna drošums un efektivitāte grūtniecības gadījumā nav pierādīti.

Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot lielas devas, tika novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lietošana grūtniecības laikā ieteicama tikai tad, ja nav drošākas alternatīvas un ja pati slimība rada lielāku risku mātei un auglim.

#### Barošana ar krūti

#### Saistīti ar perindoprilu

Tā kā informācija par perindoprila lietošanu barošanas ar krūti laikā nav pieejama, tad perindoprila lietošana nav ieteicama un priekšroka dodama alternatīvām zālēm ar labāk apstiprinātu drošuma profilu barošanas ar krūti laikā, īpaši, ja baro jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi.

#### Saistīti ar amlodipīnu

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartīļu diapazonā 3–7% un nepārsniedz 15%. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Lēmums, vai turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai arī turpināt/pārtraukt ārstēšanu ar amlodipīnu, ir jāpieņem, izvērtējot ieguvumu no mātes piena zīdaiņim un ieguvumu no ārstēšanas ar amlodipīnu mātei.

#### Fertilitāte

Ir ziņots par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kas ārstēti ar kalcija kanālu blokatoriem. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamo ietekmi uz fertilitāti ir nepietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nevēlama ietekme uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pētījumi par perindoprila un amlodipīna kombinācijas ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Amlodipīns maz ietekmē vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacienti cieš no reiboņa, galvassāpēm, vājuma, noguruma vai sliktas dūšas, spēja reaģēt var būt traucēta. Ir ieteicama piesardzība, īpaši terapijas sākumā.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Perindoprila un amlodipīna lietošanas laikā, lietojot katru atsevišķi, tika novērotas tabulā minētās blakusparādības, kas sakārtotas pēc MedRA klasifikācijas atbilstoši orgānu sistēmai un ar šādu biežuma iedalījumu:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums	
		Amlodipīns	Perindopriils
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Leikopēnija/neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļoti reti	Ļoti reti
	Agranulocitoze vai pancitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
	Trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļoti reti	Ļoti reti
	Hemolītiskā anēmija pacientiem ar iedzimtu G-6PDH deficītu (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti

	Hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanās	-	Ļoti reti
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	Alerģiskas reakcijas	Ļoti reti	Retāk
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	Antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija ( <i>SIADH</i> )	-	Reti
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Hiperglikēmija	Ļoti reti	-
	Hipoglikēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)	-	Nav zināmi
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Bezmiegs	Retāk	-
	Garastāvokļa izmaiņas (arī trauksme)	Retāk	Retāk
	Depresija	Retāk	Retāk
	Miega traucējumi	-	Retāk
	Apjukums	Reti	Ļoti reti
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Miegainība (īpaši ārstēšanas sākumā)	Bieži	
	Reibonis (īpaši ārstēšanas sākumā)	Bieži	Bieži
	Galvassāpes (īpaši ārstēšanas sākumā)	Bieži	Bieži
	Garšas sajūtas traucējumi	Retāk	Bieži
	Trīce	Retāk	-
	Hipestēzija	Retāk	-
	Parestēzija	Retāk	Bieži
	Ģībonis	Retāk	-
	Hipertonija	Ļoti reti	-
	Perifēriskā neiropātija	Ļoti reti	-
	Vertigo	-	Bieži
	Ekstrapiramidāli traucējumi	Nav zināms	-
<b>Acu bojājumi</b>	Redzes traucējumi (arī redzes dubultošanās)	Retāk	Bieži
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	Troksnis ausīs	Retāk	Bieži
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Sirdsklauves	Bieži	-
	Stenokardija	-	Ļoti reti
	Miokarda infarkts, iespējams sekundāri pārmērīgai hipotensijai augstas riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļoti reti	Ļoti reti
	Aritmija (arī bradikardija, kambaru tahikardija un priekškambaru fibrilācija)	Ļoti reti	Ļoti reti
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Pietvīkums	Bieži	Reti
	Hipotensija (un ar hipotensiju saistītās izpausmes)	Retāk	Bieži
	Insults, iespējams sekundāri pārmērīgai hipotensijai augstas riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
	Vaskulīts	Ļoti reti	Nav zināmi
	Reino sindroms	-	Nav zināmi
<b>Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Elpas trūkums	Retāk	Bieži
	Rinīts	Retāk	Ļoti reti
	Klepus	Ļoti reti	Bieži
	Bronhospazmas	-	Retāk
	Eozinofila pneimonija	-	Ļoti reti
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Smadzeņu hiperplāzija	Ļoti reti	-
	Sāpes vēderā, slikta dūša	Bieži	Bieži
	Vemšana	Retāk	Bieži
	Dispepsija	Retāk	Bieži
	Vēdera izejas izmaiņas	Retāk	-
	Sausums mutē	Retāk	Retāk

	Caureja, aizcietējums	Retāk	Bieži
	Pankreatīts	Ļoti reti	Ļoti reti
	Gastrīts	Ļoti reti	-
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Hepatīts, dzelte	Ļoti reti	-
	Hepatīts: vai nu citolītisks, vai holestātisks (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti
	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (holestāzes dēļ)	Ļoti reti	-
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Kvinkes tūska	Ļoti reti	-
	Sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēma (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļoti reti	Retāk
	<i>Daudzformu eritēma</i>	Ļoti reti	Ļoti reti
	Alopēcija	Retāk	-
	Purpura	Retāk	-
	Ādas krāsas izmaiņas	Retāk	-
	Hiperhidroze	Retāk	Retāk
	Nieze	Retāk	Bieži
	Izsitumi, eksantēma	Retāk	Bieži
	Nātrene	Ļoti reti	Retāk
	Psoriāzes paasināšanās	-	Reti
	Stīvensa-Džonsona sindroms	Ļoti reti	-
	Eksfoliatīvs dermatīts	Ļoti reti	-
	Fotosensibilizācijas reakcijas	Ļoti reti	-
	Toksiska epidermas nekrolīze	Nav zināms	-
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Potīšu pietūkums	Bieži	-
	Artralģija, mialģija	Retāk	-
	Muskuļu krampji	Retāk	Bieži
	Sāpes mugurā	Retāk	-
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	Urīnēšanas traucējumi, niktūrija, biežāka urinācija	Retāk	-
	Nieru darbības traucējumi	-	Retāk
	Akūta nieru mazspēja	-	Reti
	Anūrija / oligūrija	-	Reti
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	Impotence	Retāk	Retāk
	Ginekomastija	Retāk	-
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Tūska	Bieži	-
	Nogurums	Bieži	-
	Sāpes krūtīs	Retāk	-
	Astēnija	Retāk	Bieži
	Sāpes	Retāk	-
	Savārgums	Retāk	-
<b>Izmeklējumi</b>	Ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas samazināšanās	Retāk	-
	Bilirubīna un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās serumā	-	Reti
	Urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, hiperkaliēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Nav zināmi

Papildu informācija par amlodipīnu

Ir ziņots par atsevišķiem ekstrapiramidālā sindroma gadījumiem, lietojot kalcija kanālu blokatorus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### 4.9. Pārdozēšana

Informācijas par perindoprila un amlodipīna kombinācijas pārdozēšanu cilvēkiem nav.

Amlodipīna gadījumā pieredze ar apzinātu pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota.

Simptomi: pieejamie dati ļauj secināt, ka ievērojamas pārdozēšanas rezultātam jābūt pārmērīgai perifēriskai vazodilatācijai un, iespējams, reflektorai tahikardijai. Ir ziņots par izteiktu un, iespējams, pagarinātu sistēmisku hipotensiju un pat šoku līdz ar letālu iznākumu.

**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 pārslozde) asinsrites un sirds izsviedes uzturēšanai.**

Terapija: ja amlodipīna pārdozēšanas gadījumā iestājas klīniski nozīmīga hipotensija, aktīvi jāatbalsta sirds un asinsvadu sistēma, kas nozīmē biežu sirds un elpošanas funkciju pārbaudi, ekstremitāšu pacelšanu un uzmanības pievēršanu cirkulējošajam šķidruma daudzumam un izvadītā urīna daudzumam.

Vazokonstriktors var palīdzēt asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā, bet ar nosacījumu, ka nav kontraindikāciju tā lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glikonāts varētu novērst kalcija kanālu blokādes efektu.

Dažos gadījumos var būt vērts izmantot kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka veseliem brīvprātīgajiem aktīvās ogles lietošana ne vēlāk kā 2 stundas pēc 10 mg amlodipīna lietošanas samazināja amlodipīna uzsūkšanās ātrumu.

Tā kā amlodipīns izteikti saistās ar proteīniem, dialīzei nav paredzama labvēlīga ietekme.

Ir pieejami ierobežoti dati par perindoprila pārdozēšanu cilvēkiem. Ar AKE inhibitoru pārdozēšanu saistīti sindromi var būt hipotensija, asinsrites šoks, elektrolītu traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reibonis, trauksme un klepus.

Ieteicamā terapija pārdozēšanas gadījumā ir normāla fizioloģiskā šķidruma infūzija. Ja attīstās hipotensija, pacients jānogulda šoka pozīcijā. Ja iespējams, var apsvērt arī terapiju ar angiotensīna II infūziju un/vai intravenozi ievadāmajiem kateholamīniem. Perindoprilu var izvadīt no asinsrites, izmantojot hemodialīzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kardiostimulatora izmantošana ir indicēta pret terapiju rezistentas bradikardijas gadījumā. Pastāvīgi jākontrolē dzīvībai svarīgie rādītāji, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: preparāti, kas iedarbojas uz renīna–angiotensīna sistēmu; AKE inhibitori un kalcija kanālu blokatori, ATĶ kods: C09BB04.

#### Perindoprils

#### Darbības mehānisms

Perindoprils inhibē enzīmu, kas angiotensīnu I pārvērš angiotensīnā II (angiotensīnu konvertējošais enzīms, AKE). Šis konvertējošais enzīms (kināze) ir eksopeptidāze, kas nodrošina angiotensīna I konversiju vazokonstriktorā angiotensīnā II, kā arī izraisa vazodilatatora bradikinīna degradāciju līdz neaktīvam heptapeptīdam. AKE inhibīcijas rezultāts ir angiotensīna II daudzuma samazināšanās plazmā, kas izraisa palielinātu renīna aktivitāti plazmā (kavējot renīna izdalīšanās negatīvo atgriezenisko saiti) un samazinātu aldosterona sekrēciju. Tā kā AKE inaktīvā bradikinīnu, AKE inhibīcijas rezultāts ir arī palielināta asinsrites

un vietējās kalikreīna–kinīna sistēmas aktivitāte (un līdz ar to arī prostaglandīnu sistēmas aktivācija). Iespējams, ka šis mehānisms veicina AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo efektu un ir daļēji atbildīgs par dažām to blakusparādībām (piem., klepu).

Perindopriils iedarbojas ar sava aktīvā metabolīta perindoprilāta starpniecību. Pārējie metabolīti neuzrāda AKE aktivitātes kavēšanu *in vitro*.

### Farmakodinamiskā iedarbība

#### Hipertensija

Perindopriils ir aktīvs visu pakāpju hipertensijas (vieglas, mērenas, smagas) gadījumā; sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās vērojama gan guļus, gan stāvus stāvoklī.

Perindopriils samazina perifērisko asinsvadu pretestību, kas izraisa asinsspiediena pazemināšanos. Tā rezultātā pastiprinās perifērisko asiņu plūsma, bet sirdsdarbības ātrums netiek ietekmēts.

Asins plūsma nierēs pilnīgi noteikti palielinās, toties glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) parasti nemainās.

Antihipertensīvā iedarbība ir maksimāla laikā no 4 līdz 6 stundām pēc vienas devas un turpinās vismaz 24 stundas: ieplakas iedarbība atbilst apmēram 87–100 % no maksimuma iedarbības.

Asinsspiediena pazemināšanās ir strauja. Pacienti, kas reaģē uz zālēm, spiediens normalizējas ne vēlāk kā pēc mēneša un saglabājas bez tahifilakses iestāšanās.

Terapijas pārtraukšana neizraisa atsitienu efektu.

Perindopriils samazina kreisā kambara hipertrofiju.

Pierādīts, ka perindopriils paplašina asinsvadus cilvēka organismā. Tas uzlabo lielo artēriju elastību un samazina mazo artēriju vidējā slāņa attiecību pret lūmenu.

#### Pacienti ar stabilu koronāro artēriju slimību

Pētījums EUROPA bija daudzcentru, starptautisks, nejaušināts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kas ilga 4 gadus.

Divpadsmit tūkstoši divsimt astoņpadsmit (12 218) pacienti vecumā no 18 gadiem pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai saņemtu 8 mg perindopriila terc-butilamīna (atbilst 10 mg perindopriila arginīna) (n = 6110) vai placebo (n = 6108).

Pētījuma populācijā bija pacienti ar koronāro sirds slimību bez sirds mazspējas klīniskām pazīmēm. Kopumā 90 % pacientu iepriekš bija bijis miokarda infarkts un/vai iepriekš bija veikta koronāro artēriju revaskularizācija. Lielākā daļa pacientu pētāmās zāles lietoja papildus parastajai terapijai, piemēram, trombocītu agregācijas inhibitoriem, lipīdu koncentrāciju samazinošiem līdzekļiem un bēta blokatoriem.

Galvenie apvienotie efektivitātes kritēriji bija mirstība no sirds asinsvadu patoloģijām, miokarda infarkts bez letāla iznākuma un/vai sirds blokāde ar sekmīgu pacienta reanimāciju. Ārstēšana ar 8 mg perindopriila vienu reizi dienā radīja nozīmīgu absolūtu primārā efektivitātes kritērija samazinājumu par 1,9% (relatīvā riska samazinājums [RRS] par 20 %, 95 % TI [9,4; 28,6] – p < 0,001). Pacienti ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē salīdzinājumā ar placebo grupu novēroja primārā efektivitātes raksturlieluma absolūto samazinājumu par 2,2 %, kas atbilst RRS par 22, 4% (95 % TI [12,0; 31,6] – p < 0,001).

*Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos pētījumos (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ir pētīta AKE inhibitora un angiotensīna II receptoru blokatora kombinācijas lietošana.*

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 zaļu 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

#### Darbības mehānisms

Amlodipīns ir kalcija jonu ieplūdes inhibitors, kas pieder dihidropiridīnu grupai (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists) un kavē kalcija jonu ieplūšanu cauri šūnu membrānām sirds un asinsvadu gludajos muskuļos.

Amlodipīna hipertensīvā iedarbība ir tiešs asinsvadu gludo muskulatūru relaksējošā efekta rezultāts. Precīzs mehānisms, kā amlodipīns mazina stenokardiju, nav pilnībā noteikts, taču kopējo išēmisko slodzi amlodipīns samazina šādos divos veidos:

- amlodipīns paplašina perifēriskās arteriolas un šādi samazina kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Tā kā sirdsdarbība saglabājas stabila, šī sirds atslogošana samazina miokarda enerģijas patēriņu un vajadzību pēc skābekļa;
- amlodipīna darbības mehānisms, iespējams, ir saistīts arī ar galveno koronāro artēriju un koronāro arteriolu dilatāciju gan normālajās, gan išēmiskajās zonās. Šāda dilatācija palielina skābekļa piegādi miokardam pacientiem ar koronāro artēriju spazmu (Princmetāla stenokardija).

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Pacientiem ar hipertensiju deva reizi dienā nodrošina klīniski svarīgu asinsspiediena pazemināšanos gan stāvoklī guļus uz muguras, gan stāvus visā 24 stundu diapazonā. Tā kā iedarbība iestājas lēni, akūta hipotensija nav raksturīga amlodipīna lietošanai.

Pacientiem ar stenokardiju amlodipīna lietošana reizi dienā palielina kopējo slodzes laiku, laiku līdz stenokardijas sākumam un laiku līdz ST segmenta 1 mm nomākumam, kā arī samazina gan stenokardijas lēkmju biežumu, gan glicerīna trinitrāta tablešu patēriņu.

Amlodipīns nav saistīts ar nevēlamām metaboliskām izpausmēm vai lipīdu līmeņa izmaiņām plazmā un ir piemērots pacientiem ar astmu, diabētu un podagru.

#### Pacienti ar koronāro artēriju slimību (KAS)

Amlodipīna efektivitāte klīnisko notikumu pacientiem ar koronāro artēriju slimību (KAS) profilaksē tika novērtēta neatkarīgā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 1997 pacientiem; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT).

No šiem pacientiem 663 tika ārstēti ar 5–10 mg amlodipīna, 673 pacienti tika ārstēti ar 10–20 mg enalapriļa, bet 655 pacienti tika ārstēti ar placebo kā papildinājumu standarta terapijai (statīni, bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi un aspirīns), tos lietojot 2 gadus. Galvenie efektivitātes rezultāti sniegti 1. tabulā. Rezultāti rāda, ka amlodipīna terapija bija saistīta ar mazāku hospitalizācijas reižu skaitu stenokardijas dēļ un mazāku revaskularizācijas procedūru skaitu pacientiem ar KAS.

<b>1. tabula. Būtisku klīnisko iznākumu biežums CAMELOT</b>					
Kardiovaskulāro notikumu biežums, skaits (%)				Amlodipīns vs. placebo	
Iznākumi	Amlodipīns	Placebo	Enalapriļs	Riska koeficients (95 % TI)	P vērtība
<u>Primārais mērķa kritērijs</u> Nevēlamas kardiovaskulāras blakusparādības	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54–0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Individuālie komponenti</u> Koronāro artēriju	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03

revaskularizācija					
Hospitalizācija stenokardijas dēļ	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Neletāls MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Insults vai TIL	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulārā mirstība	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Hospitalizācija SSM dēļ	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Reanimācija pēc sirds apstāšanās	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Pirmreizēja perifēro asinsvadu slimība	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Saīsinājumi: SSM – sastrēguma sirds mazspēja; TI – ticamības intervāls; MI – miokarda infarkts; TIL – tranzitora išēmiska lēkme.

#### Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju

Hemodinamiskos pētījumos un uz fizisku slodzi balstītos kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar II–IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas pierādīts, ka amlodipīns neizraisīja klīnisku pasliktināšanos, vērtējot slodzes panesamību, kreisā kambara izviedes frakciju un klīniskos simptomus.

Placebo kontrolēta pētījumā (PRAISE), kura mērķis bija novērtēt pacientus ar III–IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas, kas saņem digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un AKE inhibitorus, pierādīja, ka amlodipīns nepalielina mirstības no sirds mazspējas vai mirstības un saslimstības risku ar sirds mazspēju.

Novērošanas rakstura ilgstošā, placebo kontrolētā amlodipīna pētījumā (PRAISE-2) pacientiem ar III un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas bez klīniskiem simptomiem vai objektīvām atradnēm, kas liecina par išēmisku pamatslimību, kuri saņem stabilas AKE inhibitoru, sirds glikozīdu un diurētisko līdzekļu devas, amlodipīns neietekmēja kopējo kardiovaskulāro mirstību. Šajā pašā populācijā amlodipīna lietošana bija saistīta ar biežākiem ziņojumiem par plaušu tūsku.

#### Pētījums par terapiju sirdslēkmes novēršanai (ALLHAT)

Nejaušināts, dubultmaskēts saslimstības–mirstības pētījums ar nosaukumu “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) tika veikts, lai salīdzinātu jaunākos zāļu terapijas veidus: kā pirmās līnijas terapija amlodipīns 2,5 – 10 mg/dienā (kalcija kanālu blokators) vai lisinopriils 10 – 40 mg/dienā (AKE inhibitors) salīdzinājumā ar tiazīdu grupas diurētisko līdzekli hlortalidonu 12,5 – 25 mg/dienā pacientiem ar vieglu vai mērenu hipertensiju.

Kopumā 33 357 hipertensijas pacientu 55 gadu vecumā vai vecāki, tika randomizēti un novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens no koronārās sirds slimības riska faktoriem, ieskaitot: bijis miokarda infarkts vai insults (> 6 mēneši pirms iekļaušanas) vai dokumentēta cita aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), ABLH < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrāfiski vai ehokardiogrāfiski diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), šobrīd smēķējošs (21,9%).

Primārā mērķa rezultātā bija iekļauta letāla koronārā sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Nebija būtiskas atšķirības primārajā mērķa rezultātā starp amlodipīna un hlortalidona bāzētu terapiju: relatīvais risks 0,98 95%, TI (0,90-1,07), p=0,65. Starp sekundāro mērķu rezultātiem sirds mazspējas (viens no mērķiem kombinētajā kopējā kardiovaskulārajā galamērķī) sastopamības biežums bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, salīdzinot ar hlortalidola grupu (10,2 % pret 7,7 %, relatīvais risks 1,38, TI 95% [1,25-1,52], p<0,001. Turklāt nebija būtiskas atšķirības visu ceļoņu izraisītā mirstībā starp amlodipīna un hlortalidona bāzētu terapiju: relatīvais risks 0,96 95%, TI [0,89-1,02], p=0,20.

#### *Pediatrikie pacienti (6 gadus veci un vecāki)*

Pētījumā, kurā tika iesaistīti 268 bērni vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar pārsvarā sekundāru hipertensiju, salīdzinot 2,5 mg devas un 5 mg amlodipīna devas ar placebo, konstatēja, ka abas devas samazina sistolisko asinsspiedienu ievērojami vairāk nekā placebo. Atšķirība starp abām devām nebija statistiski nozīmīga.



Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Prestozek visās pediatrikās populācijas apakšgrupās saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1901/2006 11. panta 1. punkta c daļu grozītajā variantā, pamatojot ar to, ka konkrētās zāles nesniedz būtisku terapeitisku ieguvumu, salīdzinot ar pašreizējām pediatriko pacientu ārstēšanas iespējām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Perindoprila un amlodipīna uzsūkšanās ātrums un apjoms, ja lietota perindoprila un amlodipīna kombinācija, būtiski neatšķiras no perindoprila un amlodipīna uzsūkšanās ātruma un apjoma, ja katrs lietots atsevišķās tabletēs.

### Perindoprils

#### Uzsūkšanās

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

Perindoprils ir priekšzāles. Divdesmit septiņi procenti no lietotas perindoprila nonāk asinsritē aktīvā metabolīta perindoprilāta veidā. Papildus aktīvajam perindoprilātam no perindoprila tiek iegūti pieci metabolīti, visi neaktīvi. Perindoprilāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3–4 stundu laikā. Tā kā pārtikas uzņemšana samazina perindoprilāta veidošanos un līdz ar to arī bioloģisko pieejamību, perindoprilātu, perindoprils jālieto perorāli vienu rezi dienā no rīta pirms maltītes.

Ir pierādīta lineāra attiecība starp perindoprila devu un tā ekspozīciju plazmā.

#### Izkliede

Nesaistīta perindoprilāta izkļedes tilpums ir aptuveni 0,2 l/kg. Perindoprilāta saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 20 % apmērā, galvenokārt ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu, taču šis rādītājs ir atkarīgs no koncentrācijas.

#### Eliminācija

Perindoprilāts tiek izvadīts no organisma ar urīnu, un tā nesaistītās frakcijas terminālais pusperiods ir aptuveni 17 stundas; līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 4 dienās.

#### Īpašas pacientu grupas

Perindoprilāta eliminācija ir samazināta gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar sirds un nieru mazspēju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tāpēc parasti medicīniskā novērošana ietver regulāru kreatinīna un kālija koncentrācijas noteikšanu. Perindoprilāta klīrenss dialīzes gadījumā ir 70 ml/min.

Perindoprila kinētika pacientiem ar cirozi ir izmainīta: sākotnējā savienojuma aknu klīrenss ir samazināts uz pusi. Tomēr perindoprilāta daudzums nemazinās, un devas pielāgošana nav vajadzīga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### Amlodipīns

#### Uzsūkšanās, izkļede, saistīšanās ar plazmas proteīniem

Pēc terapeitisku devu iekšķīgas lietošanas amlodipīns labi uzsūcas, un maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6–12 stundas pēc devas lietošanas. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 64–80 %. Izkļedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka cirkulējošā amlodipīna saistība ar plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 97,5 %.

Pārtikas uzņemšana amlodipīna biopieejamību neietekmē.

#### Biotransformācija/eliminācija

Eliminācijas pusperiods no plazmas ir apmēram 35–50 stundas, un tas saglabājas nemainīgs, lietojot vienu devu dienā.

Amlodipīns aknās intensīvi tiek metabolizēts ar P450 citohroma sistēmas palīdzību, galvenokārt piedaloties CYP 3A4 izoenzīmam, līdz neaktīviem metabolītiem; 10% zāļu nepārveidotā formā un 60% - metabolītu formā izdalās ar urīnu.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Laiks līdz amlodipīna maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā gados vecākiem un jaunākiem cilvēkiem ir līdzīgs.

Amlodipīna klīrenss gados vecākiem pacientiem mēdz būt samazināts, tāpēc palielinās AUC un pagarinās eliminācijas pusperiods. Ka jau bija sagaidāms šajā pētītajā pacientu vecuma grupā, pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju novēroja AUC un eliminācijas pusperioda palielināšanos.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Ir pieejams ļoti ierobežots daudzums datu par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu mazspēju ir samazināts amlodipīna klīrenss, tāpēc ir garāks pusperiods un AUC palielinās par apmēram 40–60 %.

#### *Pediatriskā populācija*

Populācijas FK pētījumi veikti 74 bērniem ar hipertensiju vecumā no 1 līdz 17 gadiem (34 pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un 28 pacientiem vecumā no 13 līdz 17 gadiem), kuri saņēma amlodipīnu devās starp 1,25 un 20 mg vienu reizi vai divas reizes dienā. Bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem un pusaudžiem 13–17 gadu vecumā tipiskais perorālais klīrenss (CL/F) bija attiecīgi 22,5 un 27,4 l/h vīriešiem un attiecīgi 16,4 un 21,3 l/h sievietēm. Tika novērota liela iedarbības atšķirība starp indivīdiem. Dati par lietošanu bērniem līdz 6 gadu vecumam ir ierobežoti.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Perindopriils

Hroniskas perorālas toksicitātes pētījumos (ar žurkām un pērtiķiem) mērķa orgāns bija nieres, bojājumi bija atgriezeniski.

Mutagenitāte *in vitro* un *in vivo* pētījumos nav novērota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) netika konstatētas embriotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes. Tomēr ir pierādīts, ka grauzējiem un trušiem angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai piederoši līdzekļi atstāja nevēlamu ietekmi uz augļa attīstību, kā rezultātā auglis gāja bojā vai radās iedzimtas patoloģijas, proti, nieru bojājumi, kā arī pieauga mirstības biežums dzemdību laikā un pēcdzemdību periodā

Ilgtermiņa pētījumos ar žurkām un pelēm kancerogenitāte netika novērota.

#### Amlodipīns

Reproduktivitātes pētījumos ar žurkām un pelēm konstatēts, ka, lietojot devas, kas aptuveni 50 reižu pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem, izsakot mg/kg, bija novēlots dzemdību laiks, paildināts dzemdību norises laiks un samazināta mazuļu dzīvildze.

Amlodipīns neietekmēja auglību žurkām, kas saņēma amlodipīnu (tēviņi – 64 dienas, mātītes – 14 dienas pirms pārošanās), ja dzīvnieki bija saņēmuši devas līdz 10 mg/kg dienā (8 reizes\* pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem, proti, 10 mg, rēķinot pēc mg/m<sup>2</sup>). Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņiem 30 dienas lietoja amlodipīna besilātu devā, kas bija līdzīga cilvēkiem lietotajai devai, izsakot mg/kg, tika konstatēta pazemināta folikulstimulējošā hormona un testosterona koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatozoīdu un Sertoli šūnu skaits.

Žurkām un pelēm, kuras divu gadu garumā kopā ar barību saņēma amlodipīnu tādā koncentrācijā, kas bija aprēķināta, lai nodrošinātu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg uzņemšanu dienā, kancerogenitātes pazīmes netika konstatētas. Lielākā deva (kas pelēm bija vienāda ar, bet žurkām — divas reizes lielāka\* par maksimālo ieteicamo klīnisko devu, proti, 10 mg, izsakot mg/m<sup>2</sup>), bija tuva maksimālajai panesamajai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zālēm saistīta ietekme ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

\*Par pamatu ņemot pacienta ķermeņa masu 50 kg.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliskā celuloze, 200XLM tips  
Mikrokristāliskā celuloze, 112 tips  
Nātrija cietes glikolāts, A tips  
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

30 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.  
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PA-alumīnija-PVH/alumīnija folijas blisteris kartona kastītē.  
Iepakojumi pa 14, 20, 28, 30, 56, 60 un 90 tabletēm.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czostów  
Polija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Prestocek 4 mg + 5 mg: 16-0162  
Prestocek 4 mg + 10 mg: 16-0163  
Prestocek 8 mg + 5 mg: 16-0164  
Prestocek 8 mg + 10 mg: 16-0165

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

11.08.2016

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

08/2022

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Latvijas Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)