Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının sədri E.M.Ağayev tərəfindən "25" noyabr 2024-cü ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

AMLESSA® 4 mq/5 mq, 4 mq/10 mq, 8 mq/5 mq, 8 mq/10 mq tabletlər
AMLESSA®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Perindopril/amlodipin

Tərkibi

Amlessa 4 mq/5 mq: 1 tabletin tərkibində 4 mq perindopril erbumin (tert-butilamin) və 5 mq amlodipin (bezilat şəklində) var.

Amlessa 4 mq/10 mq: 1 tabletin tərkibində 4 mq perindopril erbumin (tert-butilamin) və 10 mq amlodipin (bezilat şəklində) var.

Amlessa 8 mq/5 mq: 1 tabletin tərkibində 8 mq perindopril erbumin (tert-butilamin) və 5 mq amlodipin (bezilat şəklində) var.

Amlessa 8 mq/10 mq: 1 tabletin tərkibində 8 mq perindopril erbumin (tert-butilamin) və 10 mq amlodipin (bezilat şəklində) var.

Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza, jelatinləşdirilmiş nişasta, natrium nişasta qlikolyatı, kalsium xlorid heksahidrat, natrium hidrokarbonat, kolloidal susuz silisium, maqnezium stearat.

Təsviri

Amlessa 4 mq/5 mq: girdə, ağ, demək olar ki ağ rəngdə, ikitərəfdən azacıq qabarıq, çəp kənarlı tabletlərdir.

Amlessa 4 mq/10 mq: kapsulaşəkilli, ağ, demək olar ki ağ rəngdə, bir tərəfində bölgü xətti olan tabletlərdir.

Amlessa 8 mq/5 mq: girdə, ağ, demək olar ki ağ rəngdə, ikitərəfdən qabarıq, çəp kənarlı tabletlərdir.

Amlessa 8 mq/10 mq: girdə, ağ, demək olar ki ağ rəngdə, ikitərəfdən qabarıq, çəp kənarlı və bir tərəfində bölgü xətti olan tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

AÇF inhibitorları kalsium kanallarının blokatorları ilə kombinasiyada.

ATC kodu: C09BB04.

Farmakoloji xüsusiyyətlər

Farmakodinamikası

Perindopril

Perindopril – angiotenzin I-i angiotenzin II-yə çevirən fermentin (angiotenzinçevirici fermentin, AÇF) inhibitorudur. AÇF-in inaktivləşməsi angiotenzin II-nin səviyyəsinin azalmasına və plazmada reninin aktivliyinin yüksəlməsinə, aldosteronun sekresiyasının zəifləməsinə, həmçinin sirkulyasiya edən və yerli kallikrein-kinin sisteminin aktivliyinin artmasına və prostaqlandin sisteminin fəallaşmasına səbəb olur. Perindopril özünün aktiv metaboliti - perindoprilat vasitəsilə təsir göstərir. Digər metabolitlər *in vitro* AÇF-ə münasibətdə inhibəedici təsir göstərmir.

Hipertenziya

Perindopril arterial hipertenziyanın istənilən mərhələsində (yüngül, orta, ağır) aktivdir. Sistolik və diastolik arterial təzyiqlərin həm uzanmış vəziyyətdə, həm də ayaqüstü vəziyyətdə azalması qeyd olunur.

Preparat periferik damar müqavimətini azaldır ki, bu da arterial təzyiqin düşməsinə səbəb olur, nəticədə isə ürək yığılmalarının tezliyi dəyişilmədən periferik qan dövranı güclənir. Böyrək qan dövranı artır, bununla bərabər yumaqcıq filtrasiyasının sürəti (YFS) dəyişilməmiş qalır.
Antihipertenziv təsir öz maksimum səviyyəsinə perindoprilin birdəfəlik qəbulundan 4-6 saatdan sonra çatır və 24 saat ərzində davam edir: qalıq təsir maksimum təsirin 87-100%-ini təşkil edir. Arterial təzyiqin azalması tez inkişaf edir. Müalicəyə qarşı həssas olan xəstələrdə təzyiqin normallaşmasına 1 ay ərzində nail olunur və taxifilaksiya inkişaf etmədən davam edir. Terapiyanın dayandırılması kəsilmə təsirinin inkişafına səbəb olmur.
Perindopril sol mədəciyin hipertrofiyasını azaldır. Onun insanlarda damargenişləndirici xüsusiyyətləri sübut olunub. Preparat iri arteriyaların elastikliyini yaxşılaşdırır və divarının qalınlığının kiçik damarların mənfəzinə olan nisbətini azaldır.
Ürəyin stabil işemik xəstəliyindən əziyyət çəkən xəstələr
4-illik, çoxmərkəzli, beynəlxalq, randomizasiya olunmuş, plasebo-nəzarət olunan EUROPA kliniki tədqiqatı aparılıb. Öyrənilən populyasiyada ürək çatışmazlığının kliniki əlamətləri baş vermədən koronar arteriyaların xəstəliyi müəyyən olunub. Ümumiyyətlə, xəstələrin 90%-i əvvəllər miokard infarktı və/və ya koronar arteriyaların revaskulyarizasiyasını keçirmişlər. Onların əksəriyyəti öyrənilən preparatı trombositlərin inhibitorları, hipolipidemik preparatlar və beta-blokatorlar daxil edilən və ənənəvi qəbul edilən terapiyaya əlavə olaraq qəbul etmişlər.
Təsirliliyin əsas meyarı hadisələrin məcmuyundan ibarət olub (ürək-damar ilə bağlı ölüm halları, qeyri-fatal miokard infarkı və/və ya uğurlu reanimasiya ilə birlikdə ürəyin dayanması). Gündə 1 dəfə 8 mq üçlü-butilamin perindoprilin qəbul edilməsi birincili son nöqtələrin 1,9% əhəmiyyətli dərəcədə mütləq azalmasına səbəb olub (nisbi riskin 20% azalması). Anamnezində miokard infarktı və/və ya revaskulyarizasiya olan xəstələrdə birincili son nöqtələrin 2,2% mütləq azalması müşahidə edilib ki, bu da plasebo ilə müqayisədə nisbi riskin 22,4% azalmasına müvafiq gəlir.
Amlodipin
Amlodipin – kalsium ionlarının antaqonisti olub, onların miokardın və damarların əzələ hüceyrələrinə daxil olmasını blokadaya alır. Antihipertenziv təsirin mexanizmi damarların saya əzələlərinə birbaşa relaksasiyaedici təsirlə bağlıdır. Stenokardiya zamanı amlodipinin dəqiq təsir mexanizmi sona kimi öyrənilməyib, lakin aşağıdakı iki yol məlumdur:
1. Amlodipin periferik arteriolları genişləndirir və ümumi periferik damar müqavimətini azaldır ki, bu da miokard vasitəsilə enerjinin mənimsənilməsinin və onun oksigenə qarşı tələbatının azalmasına səbəb olur.
2. Amlodipinin təsir mexanizmi iri koronar arteriyaların və arteriolların genişlənməsi ilə də bağlı ola bilər ki, bu da vazospastik stenokardiyalı (Prinsmetal stenokardiyası) xəstələrdə oksigenin miokarda daxil olmasının artmasına səbəb olur.
Hipertenziyalı xəstələrdə amlodipinin gündə 1 dəfə qəbul edilməsi 24 saat ərzində fiziki işin yerinə yetirilməsinin ümumi vaxtını uzadır (həm uzanmış vəziyyətdə, həm də ayaq üstündə).
Stenokardiyalı xəstələrdə amlodipinin birdəfəlik gündəlik qəbulu fiziki işin yerinə yetirilməsinin ümumi vaxtını uzadır, stenokardiya tutmasının baş verməsini ləngidir və ST seqmentində depressiyanın əmələ gəlməsinə qədər müddədi 1 mm artırır, həmçinin stenokardiya tutmalarının tezliyini və nitroqliserin tabletlərinə tələbatı azaldır.
Amlodipin arzuolunmaz metabolik təsirlərə və ya qan plazmasında lipidlərin səviyyəsinin dəyişilməsinə səbəb olmur, buna görə də şəkərli diabetdən və podaqradan əziyyət çəkən bronxial astmalı xəstələrdə istifadə edilə bilər.
Farmakokinetikası
Perindoprilin və amlodipinin həm monopreparatlar şəklində, həm də Amlessa preparatının tərkibində sorulma sürəti və dərəcəsi əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmir.
Perindopril
Daxilə qəbul edildikdən sonra perindopril sürətlə sorulur və 1 saat ərzində maksimum qatılığa çatır; plazmada yarımparçalanma dövrü 1 saatdır.
Perindopril prodərmandır – qəbul edilən dozanın 27%-i qan cərəyanına aktiv metabolit- perindoprilat şəklində daxil olur. Plazmada perindoprilatın maksimum qatılığına 3-4 saatdan sonra nail olunur.
Qida qəbulu perindoprilin perindoprilata çevrilməsini azaldır, başqa sözlə, onun biomənimsənilməsini zəiflədir. Deməli, perindoprili peroral, gündə 1 dəfə, səhərlər, yeməkdən əvvəl qəbul etmək lazımdır.
Perindoprilin dozası ilə onun plazmadakı ekspozisiyası arasında xətti asılılığın olması sübut olunub.

Birləşməmiş perindoprilatın paylanma həcmi təxminən 0,2 l/kq təşkil edir. Perindoprilatın plazma zülalları ilə, əsasən angiotenzin-çevirici fermentlə birləşməsi 20%-dir və preparatın qatılığından asılı olur.
Perindoprilat sidiklə xaric olunur, birləşməmiş fraksiyanın yarımxaric olmasının terminal dövrü təxminən 17 saat təşkil edir ki, bu da 4 gün ərzində stasionar vəziyyətə nail olmağa imkan verir.
Yaşlı xəstələrdə və ürək və ya böyrək çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələrdə perindoprilatın xaric olunması zəifləyir. Buna görə də bu cür xəstələr üzərində tibbi müşahidəyə kreatininin və kaliumun səviyyələrinin tez-tez monitorinqi daxil edilməlidir.
Dializ zamanı perindoprilatın klirensi 70 ml/dəq təşkil edir.
Qaraciyər sirrozundan əziyyət çəkən xəstələrdə perindoprilin kinetikası dəyişilir: başlanğıc molekulun qaraciyər klirensi 2 dəfə azalır. Lakin əmələ gələn perindoprilatın miqdarı azalmır, buna görə də xəstələrin bu kateqoriyası üçün dozaların seçilməsi tələb olunmur.
Amlodipin
Amlodipin terapevtik dozalarda peroral qəbul edildikdə yaxşı sorulur və plazmada maksimum qatılığa qəbul edildikdən 6-12 saat sonra çatır. Hesablamalara görə mütləq biomənimsənilmə 64-80% təşkil edir. Paylanma həcmi təxminən 21 l/kq-a bərabərdir. Qida qəbulu biomənimsənilməyə təsir göstərmir. *In vitro* tədqiqatlar göstərib ki, sirkulyasiya edən amlodipinin təxminən 97,5%-i plazma zülalları ilə birləşib.
Plazmadan terminal yarımxaricolma dövrü 35-50 saat təşkil edir və preparatı gündə 1 dəfə qəbul etdikdə sabit olur.
Amlodipin qaraciyərdə qeyri-aktiv metabolitlər əmələ gətirməklə əhəmiyyətli dərəcədə metabolizmə uğrayır. Qəbul edilmiş dozanın təxminən 60%-i sidiklə, 10%-i dəyişilməmiş amlodipin şəklində xaric olunur.
Plazmada amlodipinin maksimum qatılığa çatma müddəti gənc və yaşlı xəstələrdə eynidir. Sonunculardа amlodipinin klirensinin azalmasına doğru meyllilik qeyd olunub ki, bu da AUC göstəricisinin və yarımxaricolma dövrünün uzanmasına səbəb olur. Onlar üçün tövsiyə olunan doza rejimi gənclər üçün olduğu kimidir, bununla belə, dozaları ehtiyatla artırmaq lazımdır. Bütün kalsium antaqonistləri üçün olduğu kimi, amlodipinin yarımxaricolma dövrü qaraciyər funksiyaları pozulmuş şəxslərdə artır.

İstifadəsinə göstərişlər
Amlessa perindopril və amlodipinlə müalicə tələb olunan essensial hipertenziyadan və/və ya koronar arteriyaların stabil xəstəliyindən əziyyət çəkən xəstələrin müalicəsi üçün göstərişlidir.

Əks göstərişlər
Perindoprillə bağlı olan
- Perindoprilə və ya AÇF inhibitorlarına qarşı hiperhəssaslıq.
- Anamnezdə AÇF inhibitorları ilə əvvəlki terapiya ilə bağlı olan angionevrotik ödem.
- İrsi və ya idiopatik angionevrotik ödem.
- Hamiləliyin ikinci və üçüncü üçaylıqları.
- Şəkərli diabeti və ya böyrək funksiyası pozulmuş (YFS < 60 ml/dəq/1,73 m^2) olan xəstələrdə Amlessa preparatının aliskiren tərkibli preparatlarla eyni zamanda istifadəsi (bax: bölmə "Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri").
- Tərkibində sakubitril və valsartan olan kombinəolunmuş dərman preparatları ilə birlikdə qəbul. Perindoprillə müalicəni tərkibində sakubitril və valsartan olan kombinəolunmuş dərman preparatının son dozasının qəbulundan ən az 36 saat sonra başlamaq lazımdır (həmçinin, „Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri“ və „Digər dərman vasitələri ilə qaşılıqlı təsiri“ bölmələrinə baxın.)

Amlodipinlə bağlı olan
- Güclü hipotenziya.
- Amlodipinə və ya digər dihidropiridinlərə qarşı həssaslıq.
- Şok, o cümlədən kardiogen şok.
- Sol mədəciyin çıxarıcı yolunun obstruksiyası (məsələn, ağır aortal stenoz zamanı).
- Kəskin miokard infarktından sonra ürək çatışmazlığı (ilk 28 gün ərzində).

Amlessaya aid olan

Komponentlərdən hər biri ilə ayrı-ayrılıqda bağlı olan yuxarıda sadalanan bütün əks göstərişlər perindopril/amlodipinin fiksasiya olunmuş kombinasiyasına da aiddir.

- Preparatın köməkçi maddələrinə qarşı həssaslığın artması.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Hər bir komponentlə ayrı-ayrılıqda bağlı olan bütün göstərişlər Amlessanın fiksasiya olunmuş kombinasiyalarına da aiddir.

Perindoprillə bağlı olan

Xüsusi göstərişlər

Yüksək həssaslıq/ angionevrotik ödem

Nadir hallarda AÇF inhibitorları ilə müalicə almış xəstələrdə üzün, ətrafların, dodaqların, selikli qişaların, dilin, udlağın və/və ya qırtlağın angionevrotik ödemi haqqında məlumat verilir. Bu vəziyyət terapiyanın istənilən vaxtı inkişaf edə bilər. Bu cür hallarda preparatın qəbulunu dayandırmaq və simptomların tamamilə aradan qalxmasını təsdiq edənə qədər xəstənin vəziyyətinə müvafiq nəzarət həyata keçirmək lazımdır. Ödem yalnız üzü və ya dodaqları əhatə etdiyi hallarda onun təzahürləri adətən xüsusi müalicə aparılmadan keçib gedir, lakin simptomları yüngülləşdirmək üçün antihistamin preparatlar qəbul etmək olar.

Qırtlağın ödemi ilə müşayiət olunan angionevrotik ödem letal nəticəyə səbəb ola bilər. Dilin, səs yarığının və ya qırtlağın ödemi tənəffüs yollarının obstruksiyasına səbəb ola bilər. Bu halda dərhal adrenalinin təyin edilməsi və/və ya tənəffüs yollarının keçiriciliyini təmin edən tədbirlərdən ibarət ola bilən təcili terapiya təyin edilməlidir. Simptomlar tamamilə aradan qalxana qədər xəstə hərtərəfli tibbi müşahidə altında olmalıdır.

Anamnezində AÇF inhibitorları ilə terapiya ilə bağlı olmayan angionevrotik ödem qeyd olunan xəstələrdə bu qrupdan olan preparatların qəbulu zamanı angionevrotik ödemin inkişaf riski yüksələ bilər.

AÇF inhibitorları ilə terapiya fonunda bağırsaqda damar ödeminin inkişafının nadir halları məlumdur. Qarın nahiyəsində ağrılar qeyd olunan və AÇF inhibitorları qəbul edən xəstələrin diferensial diaqnostikasının həyata keçirilməsi zamanı bu halları nəzərə almaq lazımdır.

AÇF inhibitorlarının tərkibində sakubitril + valsartan kombinasiyası olan dərman preparatları ilə birlikdə qəbulu angionevrotik ödemin inkişaf riskinin yüksək olması səbəbi ilə əks göstərişdir. Sakubitril + valsartan kombinəolunmuş dərman preparatının qəbulunu perindoprilin son qəbulundan ən az 36 saat başlamaq lazımdır. Perindoprilin qəbulunu sakubitril və valsartan tərkibli kombinəolunmuş preparatın son dozasının qəbulundan ən az 36 saat başlamaq lazımdır. (bax: bölmələr „Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri“ və „Digər dərman vasitələri ilə qaşılıqlı təsiri“.)

AÇF inhibitorlarının NEP inhibitorları (məsələn, rasekadotril), mTOR inhibitorları (məsələn, sirolimus, everolimus, temsirolimus) və qliptinlər (məsələn, linaqliptin, saksaqliptin, sitaqliptin, vildaqliptin) ilə eyni vaxtda istifadəsi angionevrotik ödem (məsələn, tənəffüs çatışmazlığı ilə və ya onsuz, nəfəs yollarının və ya dilin ödemi) riskinin artmasına səbəb ola bilər. AÇF inhibitoru qəbul edən bir xəstədə rasekadotril, mTOR inhibitorları (məsələn, sirolimus, everolimus, temsirolimus) və qliptinlər (məsələn, linaqliptin, saksaqliptin, sitaqliptin, vildaqliptin) ilə müalicəyə başladıqda ehtiyatlı olmaq lazımdır.

ASLP-aferez zamanı anafilaktoid reaksiyalar

AÇF inhibitorları qəbul etmiş xəstələrdə dekstran sulfatdan istifadə etməklə ASLP-aferezin həyata keçirilməsi zamanı nadir hallarda həyat üçün təhlükəli olan anafilaktoid reaksiyaların inkişafı qeyd olunub. Aferezin hər bir prosedurasından əvvəl AÇF inhibitorlarının qəbulunu müvəqqəti olaraq dayandırmaqla bu cür reaksiyaların qarşısını almaq olar.

Desensibilizasiyanın aparılması zamanı anafilaktoid reaksiyalar

Desensibilizasiyaedici terapiya zamanı (məsələn, zərqanadlı həşəratların zəhəri ilə) AÇF inhibitorları qəbul edən xəstələrdə nadir hallarda həyat üçün təhlükəli anafilaktoid reaksiyalar baş verib. Bu xəstələrdə göstərilən reaksiyaların baş verməsinin qarşısı desensibilizasiyanın hər bir prosedurasından əvvəl AÇF inhibitorlarının qəbulunu müvəqqəti olaraq dayandırmaqla alınıb, lakin preparatın təkrarən ehtiyatsız qəbulu zamanı bu cür hallar yenidən baş verib.

Neytropeniya/aqranulositoz/trombositopeniya/anemiya

AÇF inhibitorları qəbul edən xəstələrdə neytropeniya/aqranulositoz, trombositopeniya və anemiyanın inkişaf etməsi mümkündür. Böyrək funksiyaları normal olan xəstələrdə digər ağırlaşmaların olmaması

halında neytropeniyaya nadir hallarda rast gəlinir. İmmunsupressiv müalicə, allopurinolla və ya prokainamidlə müalicə alan kollagenozlu xəstələrə, xüsusilə də böyrək funksiyaları artıq mövcud olan xəstələrdə perindopril çox ehtiyatla təyin edilməlidir. Bu cür xəstələrdə bəzi hallarda intensiv antibiotikoterapiyaya cavab verməyən ciddi infeksiyalar inkişaf edə bilər. Perindopril təyin edildikdə leykositlərin sayını müntəzəm olaraq yoxlamaq tövsiyə olunur; xəstələrə infeksion xəstəliyin hər hansı əlamətləri meydana çıxdıqda (boğazda ağrılar, qızdırma) təcili olaraq həkimə müraciət etməyin lazım olduğu izah edilməlidir.

Renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikiqat blokadası

AÇF inhibitorlarının və angiotenzin II reseptorlarının blokatorlarının və ya aliskirenin birlikdə istifadəsi zamanı arterial hipotenziyanın, hiperkaliemiyanın yaranma və böyrək funksiyasının zəifləmə (o cümlədən kəskin böyrək çatışmazlığı) riskininin artması barədə məlumatlar mövcuddur. Bu səbəbdən də AÇF inhibitorlarının və angiotenzin II reseptorlarının blokatorlarının və ya aliskirenin kombinə olunmuş istifadəsi yolu ilə RAAS-ın ikiqat blokadası tövsiyə olunmur (bax: bölmə "Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri").

İkiqat blokada yolu ilə terapiyanın aparılması zəruri olduqda, o, yalnız mütəxəssis müşahidəsi altında və böyrək funksiyasına, arterial təzyiqə və elektrolitlərin qatılığına ciddi nəzarət ilə aparılmalıdır.

Diabetik nefropatiyası olan xəstələrdə AÇF inhibitorları və angiotenzin II reseptorlarının blokatorları eyni zamanda istifadə edilməməlidir.

Ehtiyat tədbirləri

Hipotenziya

AÇF inhibitorları arterial təzyiqin azalmasına səbəb ola bilər. Simptomatik hipotenziya nadir hallarda ağırlaşmamış hipertenziyalı xəstələrdə və çox ehtimalla SQH azalmış şəxslərdə, məsələn, diuretiklərin qəbulu, dializ, ishal və ya qusma nəticəsində, duzların qəbulu məhdudlaşdırılan pəhrizdə olan xəstələrdə və ya ağır renin-asılı hipertenziyadan əziyyət çəkən xəstələrdə əmələ gələ bilər. Risk qrupundan olan xəstələr Amlessa qəbulu etdikdə arterial təzyiqi, böyrək funksiyalarını və zərdabda kaliumun səviyyəsini yoxlamaq lazımdır. Həmin ehtiyat tədbirlər arterial təzyiqin kəskin azalması miokard infarktına və ya beyin qan dövranının pozulmasına səbəb ola bilən ürəyin işemiya xəstəliyindən və ya serebrovaskulyar xəstəlikdən əziyyət çəkən xəstələrə aiddir. Hipotenziya inkişaf etdikdə xəstəyə "ayaqlar bir az qaldırılmaqla arxası üstə uzanma" vəziyyəti vermək və lazım gəldikdə venadaxilinə 9 mq/ml (0,9%) natrium xlorid məhlulu yeritmək lazımdır. Müvəqqəti hipotenziya sonrakı terapiya üçün əks göstəriş deyil və o, SQH artması nəticəində arterial təzyiqin bərpa olunmasından sonra davam etdirilə bilər.

Aortanın və mitral klapanın stenozu/hipertrofik kardiomiopatiya

Digər AÇF inhibitorları kimi perindoprili mitral klapanın stenozu və sol mədəciyin çıxarıcı yolunun obstruksiyası olan xəstələrə, məsələn, aortanın stenozu və ya hipertrofik kardiomiopatiya zamanı ehtiyatla təyin etmək lazımdır.

Böyrək çatışmazlığı

Böyrək funksiyalarının pozulması zamanı (kreatinin klirensi < 60 ml/dəq) komponentlərdən hər birinin dozasının ayrı-ayrılıqda fərdi şəkildə seçilməsi tövsiyə olunur. Bu cür xəstələrin adi tibbi müayinəsinə zərdabda kaliumun və kreatininin səviyyələrinin müntəzəm şəkildə yoxlanması daxildir.

AÇF inhibitorları qəbul edən böyrək arteriyalarının ikitərəfli stenozu və ya yeganə böyrəyin böyrək arteriyasının stenozu olan bəzi xəstələrdə preparatın qəbulunu dayandırdıqdan sonra geridönən sidik cövhərinin və kreatininin zərdab qatılıqlarının yüksəlməsi qeyd olunub. Bu cür dəyişikliklərin baş vermə ehtimalı böyrək çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələrdə daha yüksəkdir.

Renovaskulyar hipertenziya zamanı da ağır hipertenziya və böyrək çatışmazlığının yüksək riski mövcud olur.

Böyrəklərin damar zədələnmələrinin aşkar əlamətləri olmayan hipertenziyadan əziyyət çəkən bəzi xəstələrdə, xüsuilə də perindoprili diuretiklə birlikdə qəbul etdikdə, zərdabda sidik cövhərinin və kreatininin səviyyələrinin az dərəcədə və müvəqqəti olaraq yüksəlməsi qeyd olunub. Bu dəyişikliklər daha tez-tez artıq böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə inkişaf edir.

Qaraciyər funksiyalarının pozulması

Nadir hallarda AÇF inhibitorları ilə terapiya xolestatik sarılıqla başlayan, qaraciyərin fulminant nekrozuna qədər proqressivləşən və (bəzən) letal sonluqla nəticələnən sindromla müşayiət olunub. Bu sindromun mexanizmi məlum deyil. AÇF inhibitorları qəbul etdikdə sarılıq inkişaf edən və ya

qaraciyər fermentlərinin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə yüksələn xəstələr AÇF inhibitorlarının qəbulunu dayandırmalı və hərtərəfli tibbi müayinədən keçməlidirlər.
Etnik xüsusiyyətlər
AÇF inhibitorları ilə terapiya zamanı angionevrotik ödemlər çox zaman qaradərili xəstələrdə əmələ gəlir. AÇF-nin digər inhibitorları kimi, perindopril neqroid irqindən olan insanlarda daha az təsirlidir, yəqin ki, xəstələrin bu populyasiyasında hipertenziya çox zaman reninin miqdarının aşağı olması fonunda davam edir.
Öskürək
AÇF inhibitorları ilə terapiya zamanı preparatın qəbulunu dayandırdıqdan sonra keçib gedən bəlğəmsiz, uzunmüddətli öskürək inkişaf edir. Diferensial diaqnostika zamanı AÇF inhibitorlarının qəbulu nəticəsində əmələ gələn öskürəyi nəzərə almaq lazımdır.
Cərrahi müdaxilə/anesteziya
Cərrahi müdaxilə zamanı və ya hipotenziya əmələ gətirən preparatlarla anesteziyanın həyata keçirilməsi zamanı Amlessa reninin kompensator azad olması nəticəsində angiotenzin II-nin əmələ gəlməsini blokada edə bilər. Əməliyyata bir gün qalmış müalicəni dayandırmaq lazımdır. Bu mexanizmlə inkişaf etməsi ehtimal edilən hipotenziya zamanı SQH-ni artırmaq lazımdır.
Hiperkaliemiya
AÇF inhibitorları, o cümlədən perindoprillə müalicə alan bəzi xəstələrdə qan zərdabında kaliumun miqdarının yüksəlməsi halları qeyd olunub. Hiperkaliemiyanın risk amillərinə böyrək çatışmazlığı, yaşın 70-dən çox olması, şəkərli diabet, bəzi yanaşı gedən vəziyyətlər (dehidratasiya, dekompensasiya mərhələsində olan kəskin ürək çatışmazlığı, metabolik asidoz), eyni vaxtda kaliumqoruyucu diuretiklərin (məsələn, spironolakton, eplerenon, triamteren və ya amilorid), həmçinin kalium preparatlarının və ya duzun kaliumtərkibli əvəzedicilərinin qəbul edilməsi daxildir. Risk qruplarına həmçinin qan zərdabında kaliumun miqdarının yüksəlməsinə şərait yaradan digər preparatlar (məsələn, heparin) qəbul edən xəstələr də aiddir. Kalium preparatlarının, kaliumqoruyucu diuretiklərin və ya kalium əsasında olan duz əvəzedicilərinin təyin edilməsi böyrək funksiyaları pozulmuş şəxslərin qan zərdabında kaliumun səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsinə və bunun nəticəsi kimi ürək ritminin ciddi pozğunluqlarına (bəzən letal nəticə ilə) səbəb ola bilər. Əgər yuxarıda qeyd edilən vasitələrin yanaşı olaraq təyin edilməsi vacib hesab olunarsa, onların qəbulu qan zərdabında kaliumun səviyyəsini müntəzəm şəkildə yoxlamaqla həyata keçirilməlidir.
Şəkərli diabetli xəstələr
AÇF inhibitorlarının peroral hipoqlikemik vasitələr və ya insulin qəbul edən şəkərli diabetli xəstələrə təyin edilməsi zamanı terapiyanın birinci ayı ərzində qanda qlükozanın qatılığını müntəzəm şəkildə yoxlamaq lazımdır.
Amlodipinlə bağlı olan
Xüsusi göstərişlər
Qaraciyər funksiyalarının pozulması
Qaraciyər funksiyaları pozulmuş xəstələrdə amlodipinin yarımxaricolma dövrü, bütün digər kalsium antaqonistlərində olduğu kimi artib. Bu cür hallarda preparatı qaraciyər fermentlərinin diqqətlə aparılan monitorinqi zamanı ehtiyatla qəbul etmək lazımdır.
Ürək çatışmazlığı
Ürək çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələrdə müalicəni ehtiyatla həyata keçirmək lazımdır.
Qeyri-işemik etiologiyalı ürək çatışmazlığından (NYHA-ya görə III və IV funksional siniflər) əziyyət çəkən xəstələrin iştirakı ilə həyata keçirilən uzunmüddətli, plasebo-nəzarət olunan tədqiqat zamanı amlodipinin qəbulu plasebo ilə müqayisədə ürək çatışmazlığının pisləşməsi hallarının sayında əhəmiyyətli dərəcədə fərqlərin olmamasına baxmayaraq, ağciyər ödemi hallarının tezliyinin artması ilə müşayiət olunub.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri
Perindoprillə bağlı olan
Klinik tədqiqatlardan əldə olunan məlumatlara görə AÇF inhibitorlarının, angiotenzin II reseptorlarının blokatorlarının və ya aliskirenin kombinə olunmuş istifadəsi yolu ilə renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikiqat blokadası arterial hipotenziya, hiperkaliemiya və böyrək funksiyasının zəifləməsi (o cümlədən kəskin böyrək çatışmazlığı) kimi arzuolunmaz halların yaranma tezliyinin

RAAS-a təsir göstərən preparatla monoterapiya ilə müqayisədə daha yüksək olması ilə əlaqəli olub (bax: bölmə "Əks göstərişlər" və "Xüsusi göstərişlər").
Angionevrotik ödem inkişaf riskini artıran dərmanlar
AÇF inhibitorlarının, tərkibində sakubitril və valsartan birləşməsi olan dərmanlarla eyni vaxtda istifadəsi angionevrotik ödem inkişaf riskinin artması səbəbindən əks göstərişdir. ("Əks göstərişlər" və "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə baxın).
AÇF inhibitorlarının rasekadotril, mTOR inhibitorları (məsələn, sirolimus, everolimus, temsirolimus) və ya vildaqliptin ilə eyni vaxtda istifadəsi angionevrotik ödem inkişaf riskini artıra bilər ("Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə baxın).
Kaliumtutucu diuretiklər və kalium preparatları
Zərdabda kalium səviyyəsi adətən normal həddə olsa da, perindopril qəbul edən bəzi xəstələrdə hiperkalemiya baş verə bilər. Kaliumtutucu diuretiklər (məsələn, spironolakton, triamteren və ya amilorid), kalium əlavələri və ya kalium tərkibli duz əvəzediciləri qan zərdabında kalium səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə artmasına səbəb ola bilər və buna görə də onların AÇF inhibitorları ilə eyni vaxtda istifadəsi tövsiyə edilmir. Əgər sübut edilmiş hipokalemiyaya görə birgə istifadəyə göstəriş olarsa, ehtiyatlı olmaq və zərdabda kalium səviyyəsinin tez-tez monitorinqini aparmaq lazımdır.
Eyni zamanda istifadəsi tövsiyə edilmir
Aliskiren
Diabet və ya böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə hiperkalemiya, böyrək funksiyasının pisləşməsi və ürək-damar xəstəlikləri və ölüm riski artır.
Ekstrakorporal müalicə
Şiddətli anafilaktik reaksiyalar riskinin artması səbəbindən müəyyən yüksək axını olan membranlarla (məsələn, poliakrilonitril membranlar) dializ və ya hemofiltrasiya və dekstran sulfatla aşağı sıxlıqlı lipoprotein aferezi kimi qanı mənfi yüklü səthlərə məruz qoyan müalicələr. Belə bir müalicə tələb olunarsa, fərqli dializ membranının və ya fərqli antihipertenziv agentin istifadəsini nəzərdən keçirmək lazımdır.
AÇF inhibitoru və angiotenzin reseptor blokatorları ilə eyni vaxtda terapiya
Yalnız renin-angiotenzin-aldosteron sistem agenti istifadəsi ilə müqaisədə, müəyyən edilmiş aterosklerotik xəstəliyi, ürək çatışmazlığı və ya şəkərli diabeti olan xəstələrdə AÇF inhibitoru və angiotenzin reseptor blokatoru ilə eyni vaxtda terapiya istifadə ilə müqayisədə hipotenziya, bayılma, hiperkalemiya və böyrək funksiyasının pozulması (kəskin böyrək çatışmazlığı daxil olmaqla) daha yüksək rast gəlinir.
İkili blokada (məsələn, AÇF inhibitorunu angiotenzin II reseptor antaqonisti ilə birləşdirməklə) böyrək funksiyasının, kalium səviyyəsinin və qan təzyiqinin diqqətlə monitorinqi ilə fərdi hallarda məhdudlaşdırılmalıdır.
Estramustin
Angionevrotik ödem (angioödem) kimi əlavə təsirlərin artması riski.
Kaliumtutucu diuretiklər (məsələn, triamteren, amilorid...), kalium duzları
Hiperkaliemiya (potensial ölümcül), xüsusilə böyrək çatışmazlığı ilə birlikdə (əlavə hiperkaliemik təsirlər).
Perindoprilin yuxarıda göstərilən dərmanlarla birləşməsi tövsiyə edilmir. Bununla belə, eyni vaxtda istifadə göstərişdirsə, onlar ehtiyatla və serum kalium səviyyəsinin tez-tez monitorinqi ilə istifadə edilməlidir. Ürək çatışmazlığında spironolaktonun istifadəsi üçün aşağıya baxın.
Litium
Litiumla AÇF inhibitorlarının eyni vaxtda qəbul edilməsi zamanı zərdabda litiumun qatılığının geridönən artması və onun toksikliyinin (ağır neyrotoksik təsirlərlə birlikdə) güclənməsi halları qeydə alınib. Qeyd olunan preparatların eyni vaxtda qəbul edilməsi tövsiyə olunmur. Bu cür kombinə olunmuş terapiyanın aparılması vacib olduqda qan zərdabında litiumun miqdarını müntəzəm şəkildə yoxlamaq lazımdır.
Xüsusi ehtiyatlılıq tələb edən kombinasiyalar
Diyabet əleyhinə dərmanlar (insulin, hipoqlikemik sulfanilamidlər)
AÇF inhibitorlarının qəbulu insulin və ya sulfonil sidik cövhəri törəmələri qəbul edən diabetli xəstələrdə hipoqlikemik effekti gücləndirə bilər. Hipoqlikemiya halları olduqca nadirdir (qlükoza tolerantlığının yaxşılaşması insulinə ehtiyacın azalmasına səbəb olur).
Qeyri-kaliumtutucu diuretiklər

Diuretik qəbul edən xəstələrdə, xüsusən də həddindən artıq maye və/və ya elektrolit ifrazı olan xəstələrdə AÇF inhibitorları ilə terapiyanın başlanğıcında qan təzyiqində əhəmiyyətli azalma müşahidə oluna bilər ki, bunun inkişaf riskini diuretiklərin qəbulunu dayandırmaqla, artan miqdarda maye qəbul etməklə və/və ya natrium xlorid və perindoprilin sonradan tədricən artırılmaqla, aşağı dozada təyin edilməsilə daha da azaldıla bilər.
Arterial hipertenziyada, əvvəlki diuretik terapiya duzun/həcminin azalmasına səbəb ola bilərsə, ya diuretiki AÇF inhibitorunu qəbul etməzdən əvvəl dayandırılmalı, bu halda da qeyri-kaliumtutucu diuretik təkrarən sonradan bərpa oluna bilər, ya da AÇF inhibitoru aşağı doza ilə və tədricən artıraraq müalicəyə başlamaq lazımdır.
Diuretiklərlə müalicə olunan durğunluq ürək çatışmazlığı üçün AÇF inhibitoru çox aşağı dozadan, ehtimal ki, müvafiq qeyri-kaliumtutucu diuretikin dozasını azaltdıqdan sonra başlamalıdır.
Bütün hallarda AÇF inhibitorları ilə müalicənin ilk bir neçə həftəsində böyrək funksiyasına (kreatinin səviyyəsi) nəzarət edilməlidir.
Kaliumtutucu diuretiklər (eplerenon, spironolakton)
Eplerenon və ya spironolakton ilə gündə 12,5 mq-dan 50 mq-a qədər dozada və aşağı dozalı AÇF inhibitorları ilə:
II-IV sinif ürək çatışmazlığının (NYHA) atma fraksiyası <40% olan və əvvəllər AÇF inhibitorları və ilgək diuretikləri ilə müalicə edildikdə, xüsusilə bu birləşmənin təyin edilməsi ilə bağlı tövsiyələrə əməl edilmədikdə, potensial ölümcül olan hiperkalemiyanın inkişaf riski mövcuddur. Kombinasiyaya başlamazdan əvvəl hiperkalemiya və böyrək çatışmazlığını yoxlayın.
Müalicənin ilk ayı ərzində, ilkin olaraq həftədə bir dəfə, sonra isə ayda bir dəfə olmaqla, kaliemiya və kreatinemiyanın diqqətlə monitorinqi tövsiyə olunur.
Qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar (QSİƏP), o cümlədən asetilsalisil turşusu ≥ 3 q/gün
AÇF inhibitorlarının qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlarla eyni vaxtda qəbul edilməsi (iltihab əleyhinə təsir göstərən dozalarda asetilsalisil turşusu, SOG-2 inhibitorları və qeyri-seçici QSİƏP) AÇF inhibitorlarının hipotenziv təsirinin azalmasına səbəb ola bilər. Göstərilən preparatların eyni vaxtda qəbul edilməsi, xüsusilə də böyrək funksiyaları artıq pozulmuş xəstələrdə kəskin böyrək çatışmazlığının inkişafına və qan zərdabında kaliumun miqdarının artmasına qədər böyrək funksiyalarının pozulma riskini də artırır. Bu cür kombinasiyanı, xüsusilə də yaşlı xəstələrə, ehtiyatla təyin etmək lazımdır. Xəstələr kifayət qədər miqdarda maye qəbul etməli, həmçinin müalicəyə başlamazdan əvvəl və sonra böyrək funksiyalarını yoxlamaq tövsiyə olunur.
Eyni vaxtda qəbul etdikdə nəzərə almaq lazımdır
Simpatomimetiklər
Simpatomimetiklər AÇF inhibitorlarının antihipertenziv təsirini zəiflədə bilər.
Qızıl preparatları
Qızılın inyeksion preparatlarını (aurotiomalat natrium) və AÇF inhibitorlarını, o cümlədən perindopril qəbul edən xəstələrdə nadir hallarda nitritoid reaksiyalar qeyd olunub (simptomları: üzün hiperemiyası, ürəkbulanma, qusma və hipotenziya).
Amlodipinlə bağlı olan
Eyni vaxtda qəbul tövsiyə olunmur
Dantrolen (infuziya)
Heyvanlarda verapamilin və dantrolenin v/d yeridilməsi zamanı letal sonluğa səbəb olan mədəciklərin fibrilyasiyası müşahidə edilir. Amlodipin və dantrolenin kombinasiyalı şəkildə qəbul edilməsi tövsiyə olunmur.
Xüsusi ehtiyatlılıq tələb olunan kombinasiyalar
CYP3A4 inhibitorları
Yanaşı olaraq CYP3A4 sitoxromunun güclü inhibitorlarının (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) qəbul edilməsinin amlodipinin plazma qatılığının artmasına səbəb olması istisna edilmir, buna görə də göstərilən preparatların kombinasiyası zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.
CYP3A4 induktorları (rifampisin, dəlikli dazıotu (Hypericum perforatum), epilepsiya əleyhinə preparatlar, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon).
Məlum CYP3A4 induktorları ilə birlikdə istifadə zamanı amlodipinin plazma qatılığı dəyişə bilər. Bu səbəbdən də, xüsusilə güclü CYP3A4 induktorları (məsələn, rifampisin, dəlikli dazıotu) ilə yanaşı müalicə zamanı, eləcə də müalicədən sonra arterial təzyiqə nəzarət etmək və dozanı tənzimləmək lazımdır.

Eyni vaxtda qəbul zamanı nəzərə almaq lazımdır

Ürək çatışmazlığı zamanı təyin edilən beta-blokatorlar (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)

Latent və ya nəzarət olunmayan ürək çatışmazlığından əziyyət çəkən xəstələrdə hipotenziya, ürək fəaliyyətinin zəifləməsi riski mövcud olur (mənfi inotrop təsirin güclənməsi). Bundan başqa, beta-blokatorlar artıq hemodinamiki reperkussiya zamanı simpatik refleksi zəiflədə bilərlər.

Takrolimus

Amlodipin ilə birlikdə istifadə zamanı qanda takrolimusun səviyyəsinin artma riski mövcuddur, lakin bu qarşılıqlı təsirin farmakokinetik mexanizmi məlum deyil. Takrolimus ilə müalicə alan xəstələrdə amlodipinin istifadəsi zamanı takrolimusun toksikliyindən qaçınmaq üçün qanda takrolimusun səviyyəsinə ciddi nəzarət etmək və lazım gələrsə takrolimusun dozasını korreksiya etmək tələb olunur.

Klaritromisin

Klaritromisin CYP3A4 inhibitorudur. Klaritromisin və amlodipin ilə müalicə alan xəstələrdə hipotenziya riski yüksəkdir. Amlodipinin klaritromisin ilə birlikdə istifadəsi zamanı xəstələrin ciddi müşahidə altında saxlanılması tövsiyə olunur.

Rapamisinin mexanik nişanının inhibitorları (mTOR)

mTOR inhibitorları (məsələn, sirolimus, temsirolimus və everolimus) CYP3A substratlarıdır. Ampodipin CYP3A izofermentinin zəif inhibitorudur. mTOR inhibitorları ilə birlikdə qəbul zamanı amlodipin onların ekspozisiyasını artıra bilər.

Siklosporin

Siklosporin və amlodipinin qarşılıqlı təsiri üzrə tədqiqatlar yalnız böyrək transplantasiyası keçirmiş xəstələrdə aparılib. Bu zaman siklosporinin dəyişkən qalıq qatılığının artması (orta hesabla 0% - 40%) qeydə alınıb. Bu səbəbdən də amlodipin ilə müalicə alan böyrək transplantasiyası keçirmiş xəstələrdə siklosporinin səviyyələrinə nəzarət etmək, lazım gəldikdə isə siklosporinin dozasını azaltmaq tövsiyə olunur.

Simvastatin

10 mq amlodipinin çoxsaylı dozalarının 80 mq simvastatinlə eyni vaxtda tətbiqi simvastatinin monoterapiyası ilə müqayisədə simvastatinin ekspozisiyasının 77% artması ilə nəticələndi. Amlodipin qəbul edən xəstələrdə simvastatinin dozası gündəlik 20 mq ilə məhdudlaşdırılmalıdır.

Digər kombinasiyalar

Qarşılıqlı təsir üzrə klinik tədqiqatlarda amlodipin atorvastatin, diqoksin və ya varfarinin farmakokinetik xüsusiyyətlərinə təsir göstərməyib.

Amlodipinin qreypfrut və qreypfrut şirəsi ilə birgə qəbulu tövsiyə olunmur, belə ki, bəzi xəstələrdə biomənimsənilmə arta bilər, bu isə öz növbəsində hipotenziv təsirin artmasına səbəb olur.

Bəzi preparatlarla aparılan xüsusi tədqiqatlar zamanı amlodipinə təsirin olduğu aşkar edilməyib:

- Amlodipinin və *simetidinin* eyni vaxtda qəbul edilməsi amlodipinin farmakokinetikasını dəyişməyib.
- *Sildenafilin* və amlodipinin kombinasiyası zamanı hər bir preparat məxsusi, müstəqil hipotenziv təsir göstərib.

Bundan başqa, bəzi preparatlarla aparılan xüsusi tədqiqatlar zamanı amlodipinin onların farmakokinetik parametrlərinə təsiri aşkar edilməyib:

- *Atorvastatin*: eyni vaxtda 10 mq amlodipinin və 80 mq atorvastatinin çoxdəfəli dozalarının qəbul edilməsi tarazlıq qatılıqları əldə edildikdən sonra sonuncunun farmakokinetik parametrlərinin əhəmiyyətli dərəcədə dəyişilməsinə səbəb olmayıb.
- *Diqoksin*: sağlam könüllü şəxslərin amlodipini və diqoksini eyni vaxtda qəbul etməsi sonuncunun zərdab qatılıqlarının və ya böyrək klirensinin dəyişiklikləri ilə müşayiət olunmayıb.
- *Varfarin*: amlodipinin və varfarinin eyni vaxtda qəbul edilməsi protrombin indeksinə təsir göstərmir.

Xüsusi ehtiyatlılıq tələb olunan eyni vaxtda qəbul

Baklofen: antihipertenziv təsirin gücləndirilməsi. Arterial təzyiqi və böyrək funksiyalarını yoxlamaq, həmçinin antihipertenziv preparatın dozasında düzəlişlər etmək lazımdır.

Nəzərə alınması vacib olan kombinasiyalar

- *Antihipertenziv preparatlar (məsələn, beta-blokatorlar) və vazodilatatorlar*: bu vasitələrlə eyni vaxtda qəbul etmə perindoprilin və amlodipinin hipotenziv təsirinin güclənməsinə səbəb ola bilər.
- *Nitroqliserinlə, digər nitratlarla və ya vazodilatatorlarla kombinasiyalı qəbul* arterial təzyiqin əlavə olaraq azalmasına səbəb ola bilər, buna görə də ehtiyatlı olmaq lazımdır.

- *Kortikosteroidlər, tetrakozaktid*: antihipertenziv təsiri azaldır (kortikosteroidlərin təsirindən duzların və suyun ləngiməsi).
- *Alfa-blokatorlar (prazozin, alfuzozin, doksazozin, tamsulozin, terazozin)*: antihipertenziv təsirin güclənməsi və ortostatik hipotenziyanın inkişaf riskinin artması.
- *Amifostin*: amlodipinin antihipertenziv təsirini gücləndirə bilər.
- *Trisiklik antidepressantlar/antipsixotik preparatlar/anesteziyaedici preparatlar*: antihipertenziv təsirin güclənməsi və ortostatik hipotenziyanın inkişaf riskinin artması.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi
Hamiləliyin birinci üçaylığında qəbul etmək tövsiyə olunmur. Hamiləliyin ikinci və üçüncü üçaylığında preparat əks göstərişlidir.
Laktasiya dövründə preparatdan istifadə etmək tövsiyə olunmur. Ya ana südü ilə qidalandırmanı, ya da göstərilən terapiyanın ana üçün vacibliyini nəzərə alaraq müalicənin müvəqqəti dayandırılması haqqında qərar qəbul etmək lazımdır.
Hamiləlik
Perindopril
Hamiləliyin birinci üçaylığında AÇF inhibitorlarının qəbul edilməsi tövsiyə olunmur. Hamiləliyin ikinci və üçüncü üçaylıqlarında AÇF inhibitorlarının qəbul edilməsi əks göstərişlidir. Hamiləliyin birinci üçaylığında AÇF inhibitorlarının qəbul edilməsi zamanı teratogenliyin meydana çıxma riski haqqında epidemioloji məlumatlar yekun rəy verməyə imkan vermir, lakin riskin bir qədər artması istisna edilə bilməz. AÇF inhibitorlarını digər alternativ terapiya ilə əvəz etmək mümkün olmadığı hallarda hamiləliyi planlaşdıran qadınlar təhlükəsizlik profili hamilə qadınlar üçün yaxşı öyrənilmiş dərman vasitələrilə terapiyaya keçirilə bilər. Hamiləlik baş verdikdə AÇF inhibitorlarının qəbulu dərhal dayandırılmalı və lazım gəldikdə digər terapiya təyin edilməlidir. Hamiləliyin ikinci və üçüncü üçaylıqlarında AÇF inhibitorlarının qəbul edilməsi zamanı fetotoksik təsirin (böyrək funksiyalarının pozulması, oliqohidroamnioz, kəllə sümüklərinin sümükləşməsinin ləngiməsi) və neonatal toksikliyin (böyrək çatışmazlığı, hipotenziya, hiperkaliemiya) meydana çıxması müəyyən edilib. AÇF inhibitorları hamiləliyin ikinci üçaylığında qəbul edildikdə böyrək funksiyalarının və kəllə sümüklərinin USM-ni həyata keçirmək tövsiyə olunur. Anaları AÇF inhibitorları qəbul etmiş yenidoğulmuşlar hipotenziyanın inkişaf ehtimalının qarşısını almaq məqsədilə diqqətlə müşahidə altına alınmalıdır.
Amlodipin
Hamiləlik zamanı qadınlarda amlodipindən istifadənin təhlükəsizliyi müəyyən olunmayıb.
Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda yüksək dozaların qəbul edilməsi zamanı reproduktiv toksiklik müəyyən olunub.
Hamiləlik zamanı o hallarda istifadə etmək tövsiyə oluna bilər ki, daha təhlükəsiz alternativ preparat olmasın, xəstəliyin özü isə ana və döl üçün böyük risk yaratsın.
Laktasiya dövrü
Perindopril
Laktasiya dövründə perindoprildən istifadə edilməsi haqqında məlumat yoxdur. Preparat xəstələrin bu kateqoriyası üçün tövsiyə olunmur. Döşlə uşaq əmizdirmə dövründə, xüsusilə də yenidoğumuşları və ya vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqları əmizdirən zaman təhlükəsizlik profili müəyyən olunmuş alternativ preparat təyin etmək tövsiyə olunur.
Amlodipin
Amlodipin ana südünə nüfuz edir. Ananın qəbul etdiyi dozanın uşağa təsir göstərən payı 3-7% civarında, maksimum 15% olaraq qiymətləndirilib. Amlodipinin uşağa təsiri məlum deyil. Dihidropiridin qrupundan olan kalsium kanalları blokatorlarının südə ekskresiya olunması müəyyən olunub. Ana südü ilə qidalandırmanı davam etdirmək/dayandırmaq və ya amlodipinlə terapiyanı davam etdirmək/dayandırmaq haqqında qərar uşaq üçün ana südü ilə qidalanmanın faydası və ana üçün terapiyanın vacibliyi nəzərə alınmaqla qəbul edilməlidir.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri
Preparatın avtomobilləri idarəetmə və ya texnika ilə işləmə qabiliyyətinə təsirinə həsr olunmuş tədqiqatlar aparılmayıb. Nəqliyyat vasitələrini idarəetmə və ya texniki qurğularla işləmə zamanı başgicəllənmənin və ya yorğunluğun inkişaf ehtimalını nəzərə almaq lazımdır.

İstifadə qaydası və dozalar
Peroral qəbul edilir.
Gündə 1 dəfə 1 tablet, yaxşı olar ki, səhər yeməkdən əvvəl qəbul edilsin.
Fiksasiya olunmuş dozaların kombinasiyası antihipertenziv terapiyanın başlanğıcı üçün nəzərdə tutulmayıb. Dozaların dəyişdirilməsi lazım gəldikdə preparatın ayrı-ayrı komponentlərinin fərdi qaydada seçilməsi tövsiyə olunur.
Böyrək funksiyaları pozulmuş xəstələr və yaşlı xəstələr
Xəstələrin bu kateqoriyasında perindoprilin xaric olması ləngidiyindən, adi tibbi müşahidəyə kreatininin və kaliumun səviyyələrinin tez-tez yoxlanılması daxil edilməlidir. Amlessa preparatı kreatinin klirensi ≥ 60 ml/dəq olduqda təyin edilə bilər və kreatinin klirensi < 60 ml/dəq olduqda uyğun gəlmir. Bu cür xəstələrə komponentlərdən hər birinin ayrı-ayrılıqda dozalarının fərdi qaydada seçilməsi tövsiyə olunur.
Plazmada amlodipinin qatılığının dəyişilməsinin böyrəklərin funksiyalarının pozulma dərəcəsi ilə asılılığı yoxdur.
Qaraciyər funksiyaları pozulmuş xəstələr
Xəstələrin bu kateqoriyası üçün doza rejimi müəyyən edilməyib, göstərilən kombinasiyanı təyin edən zaman ehtiyatlı olmaq lazımdır.
Uşaqlar və yeniyetmələr
İstifadə edilmir, çünki xəstələrin bu kateqoriyasında monoterapiya zamanı və kombinasiya şəklində perindoprilin və amlodipinin təhlükəsizliyi, təsirliliyi və dözümlülük öyrənilməyib.

Əlavə təsirlər
Aşağıda sadalanan əlavə təsirlər perindoprillə və ya amlodipinlə monoterapiya zamanı qeyd olunub.
Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının təsnifatına uyğun olaraq əlavə təsirlərin inkişaf tezliyi aşağıdakı kimi təsnif edilir:
- çox tez-tez (≥1/10);
- tez-tez (≥1/100 –dən <1/10-ə qədər);
- bəzən (≥1/1000 –dən <1/100-ə qədər);
- nadir hallarda (≥1/10000 –dən <1/1000-ə qədər);
- çox nadir hallarda (<1/10000);
- tezliyi məlum deyil (mövcud məlumatlara görə qiymətləndirmək mümkün deyil).

Orqanlar sistemi sinfi	Əlavə təsirlər	Tezlik	
		Amlodipin	Perindopril
Qanda və limfa sistemində pozğunluqlar	Leykopeniya / neytropeniya	Çox nadir hallarda	Çox nadir hallarda
	Aqranulositoz və ya pansitopeniya		Çox nadir hallarda
	Trombositopeniya	Çox nadir hallarda	Çox nadir hallarda
	Anadangəlmə G-6PDH çatışmazlığı olan xəstələrdə hemolitik anemiya	-	Çox nadir hallarda
	Hemoqlobinin və hematokritin azalması	-	Çox nadir hallarda
İmmun sistemdə pozğunluqlar	Allergik reaksiyalar: övrə	Çox nadir hallarda	Bəzən
Endokrin sistemin pozğunluqları	Uyğun olmayan antidiuretik hormon ifrazı sindromu (UOADH)	-	Nadir hallarda
Metabolizm və qidalanma pozğunluqları	Hiperqlikemiya	Çox nadir hallarda	-
	Hipoqlikemiya	-	Tezlik məlum deyil
Psixi pozğunluqlar	Yuxusuzluq	Bəzən	-

	Əhval-ruhiyyənin dəyişilməsi	Bəzən	Bəzən
	Depressiya	Bəzən	Bəzən
	Yuxu pozğunluğu	-	Bəzən
Sinir sistemində pozğunluq	Yuxululuq	Tez-tez	-
	Başgicəllənmə	Tez-tez	Tez-tez
	Baş ağrısı (xüsusilə müalicənin əvvəlində)	Tez-tez	Tez-tez
	Tremor	Bəzən	-
	Hiposteziya,	Bəzən	-
	Paresteziya	Bəzən	Tez-tez
	Hipertonus	Çox nadir hallarda	-
	Periferik neyropatiya	Çox nadir hallarda	-
	Vertiqo	-	Tez-tez
	Huşun dumanlanması	Nadir hallarda	Çox nadir hallarda
	Ekstrapiramid pozğunluqlar	Tezliyi məlum deyil	-
Görmə orqanında pozğunluq	Görmə pozğunluğu	Tez-tez	Tez-tez
Eşitmə orqanında pozğunluq	Qulaqlarda küy	Bəzən	Tez-tez
Ürəkdə pozğunluqlar	Ürək döyüntülərinin tezləşməsi	Tez-tez	-
	Sinkope	Bəzən	-
	Stenokardiya ağrısı	Nadir hallarda	-
	Stenokardiya	-	Çox nadir hallarda
	Miokard infarktı, yüksək risk qrupundan olan xəstələrdə arterial təzyiqin həddən artıq düşməsi nəticəsində baş verə bilər	Çox nadir hallarda	Çox nadir hallarda
	Aritmiya (o cümlədən, bradikardiya, mədəcik taxikardiyası və qulaqcıqların fibrilyasiyası)	Bəzən	Çox nadir hallarda
Damar pozğunluqları	Hiperemiya	Tez-tez	Nadir hallarda
	Hipotenziya (və hipotenziya ilə bağlı olan təsirlər)	Bəzən	Tez-tez
	İnsult, yüksək risk qrupundan olan xəstələrdə arterial təzyiqin həddən artıq düşməsi nəticəsində baş verə bilər	-	Çox nadir hallarda
	Vaskulit	Çox nadir hallarda	Tezlik məlum deyil
	Reyno fenomeni	-	Tezlik məlum deyil
Tənəffüs orqanlarında, döş qəfəsində və orta divarda pozğunluqlar	Təngnəfəslik	Tez-tez	Tez-tez
	Rinit	Bəzən	Çox nadir hallarda
	Öskürək	Bəzən	Tez-tez
	Bronxospazm	-	Bəzən
	Eozinofil pnevmoniyası	-	Çox nadir hallarda

Mədə-bağırsaq traktında pozğunluqlar	Diş ətinin hiperplaziyası	Çox nadir hallarda	-
	Qarında ağrılar, ürəkbulanma	Tez-tez	Tez-tez
	Qarında ağrılar, ürəkbulanma, dispepsiya, defekasiya ritminin dəyişməsi (o cümlədən ishal və qəbizlik)	Tez-tez	Tez-tez
	Qusma	Bəzən	Tez-tez
	Ağızda quruluq	Bəzən	Bəzən
	Disgevziya	Bəzən	Tez-tez
	Pankreatit	Çox nadir hallarda	Çox nadir hallarda
	Qastrit	Çox nadir hallarda	-
Hepatobiliar pozğunluqlar	Hepatit, xolestatik sarılıq	Çox nadir hallarda	-
	Sitolitik və ya xolestatik sarılıq	-	Çox nadir hallarda
Dəridə və dərialtı toxumada pozğunluqlar	Kvinke ödemi	Çox nadir hallarda	-
	Üz, ətraflar, dodaqlar, selikli qişalar, dil, udlaq və/ və ya qırtlağın angionevrotik ödemi	-	Bəzən
	Multiformalı eritema	Çox nadir hallarda	Çox nadir hallarda
	Alopesiya	Bəzən	-
	Purpura	Bəzən	-
	Dərinin rənginin dəyişilməsi	Bəzən	-
	Tər ifrazının güclənməsi	Bəzən	Bəzən
	Eksfoliativ dermatit	Çox nadir hallarda	-
	Qaşınma	Bəzən	Tez-tez
	Ekzantema, övrə	Bəzən	-
	İşığa qarşı həssaslıq	Çox nadir hallarda	-
	Səpgi	Bəzən	Tez-tez
	Stivens-Conson sindromu	Çox nadir hallarda	-
	Psoriazın kəskinləşməsi	-	Nadir hallarda
	Toksik epidermal nekroliz	Tezliyi məlum deyil	-
Dayaq-hərəkət aparatında və birləşdirici toxumada pozğunluqlar	Artralgiya	Bəzən	-
	Mialgiya	Bəzən	Bəzən
	Əzələ qıcolmaları, topuqda ödem	Tez-tez	Tez-tez
	Beldə ağrılar	Bəzən	-
Böyrəkdə və sidik ifrazat yollarında pozğunluqlar	Sidik ifrazının pozulması, nikturiya, sidik ifrazının tezləşməsi	Bəzən	-
	Böyrək funksiyasının pozulması	-	Bəzən
	Kəskin böyrək çatışmazlığı	-	Çox nadir hallarda
	Anuriya/Oliquriya	-	Nadir hallarda
Reproduktiv sistemdə və süd	İmpotensiya	Bəzən	Bəzən
	Ginekomastiya	Bəzən	

vəzilərində pozğunluqlar			
Ümumi xarakterli ağırlaşmalar və yeridilmə yerində reaksiyalar	Ödem, periferik ödem	Çox tez-tez	-
	Yorğunluq	Tez-tez	-
	Döş qəfəsində ağrılar	Bəzən	-
	Asteniya	Tez-tez	Tez-tez
	Ağrı	Bəzən	-
	Halsızlıq	Bəzən	-
Laborator göstəricilər	Qaraciyər fermentlərinin (ALT, AST) aktivliklərinin artması (adətən xolestaza müvafiq gəlir)	Çox nadir hallarda	-
	Zərdabda bilirubinin səviyyəsinin və qaraciyər fermentlərinin aktivliklərinin artması	-	Nadir hallarda
	Sidik cövhərinin və kreatininin zərdab qatılıqlarının artması, hiperkaliemiya	-	Tezliyi məlum deyil
	Bənə çəkisinin artması	Bəzən	-
	Bədən çəkisinin azalması	Bəzən	-

Amlodipinlə bağlı olan əlavə məlumat
Kalsium kanalları blokatorlarının qəbulu zamanı tək-tək hallarda (istisna hallarda) ekstrapiramidal sindromun baş verməsi məlumdur.

Doza həddinin aşılması
İnsanlarda Amlessa preparatının doza həddinin aşılması haqqında məlumat yoxdur.
AÇF inhibitorlarının doza həddinin aşılmasının *simptomlarına* hipotenziya, sirkultyator şok, elektrolit balansının pozulması, böyrək çatışmazlığı, hiperventilyasiya, taxikardiya, ürək döyünmələrinin tezləşməsi, bradikardiya, başgicəllənmə, həyəcan və öskürək aid ola bilər.
Müalicəsi. İzotonik duz məhlulunun venadaxilinə infuziyası tövsiyə olunur. Hipotenziya inkişaf etdikdə xəstəyə "ayaqlar bir az yuxarıya qaldırılmaqla arxası üstə uzanmış" vəziyyət vermək lazımdır. İmkan olduqda infuziya şəklində angiotenzin II və / və ya venadaxilinə katexolaminlər yeridilir. Perindopril sistem qan cərəyanından hemodializ yolu ilə xaric edilə bilər. Dərman terapiyasına tabe olmayan bradikardiya zamanı ritm tənzimləyicisinin (peysmeyker) qoyulması göstərişlidir. Həyati əhəmiyyətli göstəricilərə, həmçinin zərdabda kreatininin və elektrolitlərin qatılığına daim nəzarət etmək lazımdır.
Simptomları
Mövcud məlumatlara görə *amlodipinin* doza həddinin xeyli dərəcədə aşılması periferik vazodilatasiyaya və sonradan güclü və yəqin ki, uzunmüddətli sistem hipotenziyasına səbəb ola bilər. Amlodipinin həddindən artıq dozası nəticəsində qeyri-kardiogen ağciyər ödemi nadir hallarda bildirilmişdir, bu gecikmiş başlanğıcla (qəbul edildikdən 24-48 saat sonra) özünü göstərə bilər və ventilyasiya dəstəyi tələb edə bilər. Perfuziya və ürək atmasını dəstəkləmək üçün erkən reanimasiya tədbirləri (mayenin həddindən artıq yüklənməsi daxil olmaqla) təhrikedici amillər ola bilər.
Müalicəsi
Amlodipinin doza həddinin aşılması nəticəsində əmələ gələn hipotenziya xəstə üzərində kardioloji intensiv terapiya şöbəsində müşahidə apamaq tələb olunur. Damardaraldıcılar, onlardan istifadə əks göstərişli olmadığı şəraitdə, damarların tonusunu və arterial təzyiqi bərpa etməyə kömək edə bilər. Kalsium kanallarının blokadasını aradan qaldırmaq üçün kalsium qlükonatın venadaxilinə yeridilməsi təsirli ola bilər. Amlodipin dializ zamanı xaric edilmir.

Yararlılıq müddəti
3 il.
Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Saxlanma şəraiti
30ºC-dən aşağı temperaturda, nəmdən və işıqdan qorumaq üçün orijinal qablaşdırmada saxlamaq lazımdır. Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Buraxılış forması
10 tablet, blisterdə. 3 blister (30 tableer) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Aptekdən buraxılma şərti
Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı
KRKA, d.d., Novo mesto, Sloveniya.

Azərbaycandakı Nümayəndəlik
Xocalı prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.
Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99451) 290 44 74.