

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PAICOR

4 mg + 1,25 mg + 5 mg

4 mg + 1,25 mg + 10 mg

8 mg + 2,5 mg + 5 mg

8 mg + 2,5 mg + 10 mg

tableta

perindopril tert-butilamin + indapamid + amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril tert-butilamina (što odgovara 3,338 mg perindoprila), 1,25 mg indapamida i 6,935 mg amlodipin besilata (što odgovara 5 mg amlodipina).

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril tert-butilamina (što odgovara 3,338 mg perindoprila), 1,25 mg indapamida 13,870 mg amlodipin besilata (što odgovara 10 mg amlodipina).

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril tert-butilamina (što odgovara 6,676 mg perindoprila), 2,5 mg indapamida i 6,935 mg amlodipin besilata (što odgovara 5 mg amlodipina).

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril tert-butilamina (što odgovara 6,676 mg perindoprila), 2,5 mg indapamida i 13,870 mg amlodipin besilata (što odgovara 10 mg amlodipina).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

PAICOR 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, duguljaste, bikonveksne tablete, s razdjelnom crtom s jedne strane.

PAICOR 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, bikonveksne, unakrsno zarezane s jedne strane.

PAICOR 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, bikonveksne tablete.

PAICOR 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, duguljaste, bikonveksne tablete, s razdjelnom crtom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PAICOR je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije, u pacijenata čija je bolest već kontrolisana istovremenom primjenom fiksne kombinacije perindoprila/indapamida i amlodipina, u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednu PAICOR tabletu na dan, uzeti kao pojedinačnu dozu, po mogućnosti ujutro i prije obroka.

Kombinacija s fiksnom dozom lijekova nije prikladna za započinjanje terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, treba provesti titraciju s pojedinačnim komponentama.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)

U pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) liječenje je kontraindicirano.

U pacijenata s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min), PAICOR, pri dozama od 8 mg/2,5 mg/5 mg i 8 mg/2,5 mg/10 mg je kontraindiciran. Preporučeno je liječenje započeti odgovarajućim doziranjem slobodne kombinacije.

Uobičajeno medicinsko praćenje će uključivati česte kontrole kreatinina i kalija.

Istovremena primjena perindoprila s aliskirenom je kontraindicirana u pacijenata s oštećenjem bubrega (GF <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.)

Kod teškog oštećenja jetre, PAICOR je kontraindiciran.

U pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, PAICOR treba primjenjivati s oprezom, budući da preporuke za doziranje amlodipina nisu utvrđene u ovih pacijenata.

Starije osobe (vidjeti dio 4.4.)

Eliminacija perindoprilata je smanjena u starijih osoba (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe se mogu liječiti lijekom PAICOR u skladu s funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost primjene lijeka PAICOR u djece i adolescenata nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Oralna primjena.

4.3. Kontraindikacije

- Pacijenti na dijalizi
- Pacijenti s neliječenim dekompenziranim zatajenjem srca
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min)
- Umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min) za doze lijeka PAICOR koji sadrže 8 mg/2,5 mg kombinacije perindoprila/indapamida (npr. PAICOR 8 mg/2,5 mg/5 mg i 8 mg/2,5 mg/10 mg)
- Preosjetljivost na aktivnu komponentu, na druge sulfonamide, na derivate dihidropiridina, na bilo koji drugi ACE inhibitor, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Historija angioedema (Quinkeov edem) povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4.)
- Hereditarni/idiopatski angioedem
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- Jetrena encefalopatija

- Teško oštećenje jetre
- Hipokalijemija
- Teška hipotenzija
- Šok, uključujući i kardiogeni šok
- Opstrukcija izlaznog trakta lijeve komore srca (npr. aortna stenoza visokog stepena)
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda
- Istovremena primjena PAICOR-a s lijekovima koji sadrže aliskiren u pacijenata s dijabetes melitusom ili s oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.)
- Istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Primjena lijeka PAICOR ne smije biti započeta dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
- Ekstrakorporalni tretmani koji dovode do kontakta krvi s površinama koje imaju negativan naboj (vidjeti dio 4.5.)
- Signifikantna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Sva ispod navedena upozorenja, koja su povezana s pojedinačnim komponentama ovog lijeka, također se trebaju primijeniti i na fiksnu kombinaciju lijeka PAICOR.

Posebna upozorenja

Litij

Istovremena primjena litija i kombinacije perindopril/indapamid obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a putem kombinirane primjene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je provoditi isključivo pod nadzorom ljekara specijaliste i uz često, pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primjenjivati istovremeno u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom.

Lijekovi koji štede kalij/nadomjestci kalija ili zamjenske soli koje sadrže kalij

Kombinacija perindopрила i lijekova koji štede kalij, nadomjestaka kalija ili zamjenskih soli koji sadrže kalij, obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljene u pacijenata koji su primali ACE inhibitore. U pacijenata s normalnom funkcijom bubrega i bez ostalih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril treba primjenjivati krajnje oprezno u pacijenata s kolagenskom vaskularnom bolešću, pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju, alopurinol ili prokainamid, ili u pacijenata s kombinacijom ovih komplicirajućih faktora, posebno ako je već prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od ovih pacijenata su se razvile teške infekcije, koje u malom broju slučajeva nisu odgovarale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se perindopril primjenjuje u takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja bijelih krvnih ćelija, a pacijente treba uputiti da ljekaru prijave bilo koji znak infekcije (npr. grlobolja, groznica) (vidjeti dio 4.8.).

Renovaskularna hipertenzija

Prisutan je povećan rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega, kada se pacijent s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu liječi ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.3.). Primjena diuretika može biti dodatni faktor rizika. Gubitak funkcije

bubrega može se javiti uz samo male promjene serumskog kreatinina, čak i u pacijenata s unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je prijavljen u pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući i perindopril. Angioedem se može javiti bilo kada tokom liječenja. U tim slučajevima perindopril treba odmah obustaviti, te uspostaviti odgovarajuće praćenje pacijenta kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma prije otpuštanja pacijenta. U slučajevima gdje je otok bio ograničen na lice i usne, stanje se generalno popravljalo bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnim za ublažavanje simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može biti smrtonosan. U slučajevima kada je angioedem zahvatio jezik, glotis ili grkljan, veća je vjerovatnoća opstrukcije disajnih puteva, te je potrebno brzo provesti odgovarajuće liječenje. To može uključivati subkutanu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti disajnih puteva.

Zabilježeno je da ACE inhibitori s većom incidencom uzrokuju angioedem u pripadnika crne rase, nego u pripadnika drugih rasa.

Pacijenti s historijom angioedema, koji nije povezan s primjenom ACE inhibitora, mogu imati povećan rizik od nastanka angioedema dok primjenjuju ACE inhibitor (vidjeti dio 4.3.).

Intestinalni angioedem rijetko je prijavljiv u pacijenata liječenih ACE inhibitorima. Ovi pacijenti su imali abdominalni bol (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima angioedem lica nije prethodio, a nivoi C-1 esteraze bili su normalni. Angioedem je bio dijagnosticiran pomoću procedura koje su uključivale CT sken abdomena, ultrazvuk abdomena ili određivanje prilikom hirurškog zahvata, a simptomi su se povukli nakon prekida primjene ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba biti uključen u diferencijalnu dijagnozu pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a imaju abdominalni bol.

Istovremena primjena perindoprila s kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindicirana, zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3.). Primjena kombinacije sakubitril/valsartan se ne smije započeti dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja zadnje doze perindoprila. Ako se prekine liječenje s kombinacijom sakubitril/valsartan, terapija s perindoprilom se ne smije započeti dok ne prođe 36 sati nakon zadnje doze kombinacije sakubitril/valsartan (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Istovremena primjena ACE inhibitora i NEP inhibitora (npr. racekadotril), mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez pri započinjanju terapije racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u pacijenta koji već primjenjuje ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Zabilježeni su izolirani slučajevi pacijenata koji su imali produžene, po život opasne anafilaktoidne reakcije u toku liječenja ACE inhibitorima, a prilikom desenzibilizacijskog tretmana s otrovom opnokrila (pčele, ose). ACE inhibitore treba primjenjivati s oprezom u alergičnih pacijenata koji se liječe s desenzibilizacijom, a izbjegavati u onih koji se podvrgavaju imunoterapiji primjenom otrova. Međutim, ove reakcije mogu se spriječiti s privremenom obustavom primjene ACE inhibitora najmanje 24 sata prije tretmana, u pacijenata u kojih se zahtijeva primjena i ACE inhibitora i desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

Rijetko su pacijenti, koji su primali ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran sulfatom, imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije su se izbjegavale privremenim prekidom primjene ACE inhibitora, prije svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u pacijenata dijaliziranih s visoko-protočnim membranama (e.g., AN 69®), koji se istovremeno liječe ACE inhibitorom. U ovih pacijenata treba razmotriti primjenu drugog tipa

membrane za dijalizu ili primjenu druge klase antihipertenzivnog lijeka.

Primarni aldosteronizam

Pacijenti s primarnim hiperaldosteronizmom generalno ne reaguju na antihipertenzivne lijekove, koji djeluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin. Stoga se u tih pacijenata ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati za vrijeme trudnoće. Osim kada se nastavak primjene ACE inhibitora smatra neophodnim, pacijenticama koje planiraju trudnoću preporučuje se prebacivanje na druge antihipertenzivne lijekove, koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća ustanovi, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je to odgovarajuće, treba započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Hepatička encefalopatija

Kada je funkcija jetre oštećena, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, naročito u slučajevima disbalansa elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju, koja može progredirati do kome. Ako se to dogodi, treba odmah prekinuti primjenu diuretika.

Fotosenzitivnost

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotosenzitivnosti uz tiazide i tiazidima srodne diuretike (vidjeti dio 4.8.). Ako se tokom liječenja pojavi reakcija fotosenzitivnosti, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita dijelova tijela izloženih suncu ili vještačkim UVA zrakama.

Mjere opreza prilikom primjene

Funkcija bubrega

- U slučajevima teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), liječenje je kontraindicirano.
- Za pacijente s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min), liječenje je kontraindicirano s dozama lijeka PAICOR koje sadrže 8 mg/2,5 mg kombinacije perindopрила/indapamida (npr. PAICOR 8 mg/2,5 mg/5 mg i 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- U određenih hipertenzivnih pacijenata bez prethodno jasno izraženih bubrežnih lezija i u kojih krvne pretrage bubrega pokazuju funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju, liječenje treba prekinuti, a može se ponovo započeti s nižom dozom ili samo s jednom od komponenti lijeka.

U ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje će uključivati redovnu kontrolu kalija i kreatinina, nakon dvije sedmice liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tokom perioda terapijske stabilnosti. Zatajenje bubrega zabilježeno je uglavnom u pacijenata s teškim zatajenjem srca ili inherentnim zatajenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije.

Lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežnih arterija ili kod postojanja jednog funkcionalnog bubrega.

- Rizik od arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučajevima srčane insuficijencije, deplecije vode i elektrolita itd.): uz perindopril je uočena značajna stimulacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, posebno tokom izrazitih deplecija vode i elektrolita (stroga dijeta s restrikcijom natrija ili produžena diuretička terapija), u pacijenata čiji je krvni pritisak bio inicijalno nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemom i ascitesom. Stoga, blokiranje ovog sistema ACE inhibitorom može, posebno kod prve primjene i tokom prve dvije sedmice liječenja, uzrokovati iznenađan pad krvnog pritiska i/ili povećanje nivoa kreatinina u plazmi, upućujući na funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju. Ova pojava ponekad može imati akutan početak, iako rijetko, uz promjenjivo vrijeme do početka. U takvim slučajevima, liječenje treba započeti nižom dozom, a potom je progresivno povećavati. U pacijenata s ishemijskom bolešću srca ili s cerebrovaskularnom bolešću, prekomjerni pad krvnog

pritiska može rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim incidentom.

- Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici, u potpunosti su efikasni samo kod normalne ili neznatno oštećene funkcije bubrega (nivoi kreatinina niži od približno 25 mg/l, odnosno, 220 µmol/l u odraslih). U starijih osoba, vrijednosti nivoa kreatinina u plazmi trebaju biti prilagođene njihovoj dobi, tjelesnoj težini i spolu.

Hipovolemija, nastala uslijed gubitka vode i natrija, izazvanih diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može rezultirati povećanjem nivoa uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema štetne posljedice u pacijenata s normalnom funkcijom bubrega, međutim, može pogoršati već postojeće oštećenje bubrega.

- U pacijenata s zatajenjem bubrega, amlodipin se može primijeniti u normalnim dozama. Promjene plazmatskih koncentracija amlodipina nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja bubrega.
- Efekt fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin nije ispitivan kod disfunkcije bubrega. Kod oštećenja bubrega, doze lijeka PAICOR treba uskladiti prema dozama pojedinačnih komponenti primijenjenih zasebno.

Hipotenzija i deplecija vode i natrija

- Pri već postojećoj depleciji natrija (u prvom redu u pojedinaca sa stenozom bubrežne arterije), postoji rizik od iznenadne hipotenzije. Stoga, treba provoditi sistemsko testiranje na kliničke znakove deplecije vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti uz interkurentnu epizodu proljeva ili povraćanja. U takvih pacijenata treba vršiti redovnu kontrolu plazmatskih elektrolita.

Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije izotonične (fiziološke) otopine.

Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Nakon ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, liječenje može biti ponovo započeto, sa smanjenom dozom lijeka ili samo s jednom od komponenti lijeka.

- Smanjenje nivoa natrija može u početku biti asimptomatsko, te je stoga redovna kontrola ključna. Kontrola treba biti učestalija u starijih pacijenata i u pacijenata s cirozom jetre (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.). Liječenje s bilo kojim diuretikom može uzrokovati hiponatrijemiju, ponekad s vrlo ozbiljnim posljedicama. Hiponatrijemija s hipovolemijom mogu biti odgovorne za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih iona, može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidenca i stepen ovog efekta su neznatni.

Nivoi kalija

- Kombinacija indapamida s perindoprilom i amlodipinom ne sprječava pojavu hipokalijemije, posebno u dijabetičara ili u pacijenata sa zatajenjem bubrega. Kao i uz bilo koji antihipertenzivni lijek u kombinaciji s diuretikom, potrebno je redovno praćenje nivoa kalija u plazmi.

Porasti serumskog kalija uočeni su u pojedinim pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući i perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju, jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj efekt obično nije značajan u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju: osobe s bubrežnom insuficijencijom, pogoršanje funkcije bubrega, životnu dob (>70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu, istovremenu primjenu diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), dodatka kalija ili zamjenskih soli koje sadrže kalij; ili pacijente koji primjenjuju druge lijekove koji su povezani s povećanjima serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol, koji je poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol), te naročito antagoniste aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina. Primjena dodatka kalija, diuretika koji štede kalij ili zamjenskih soli koje sadrže kalij, naročito u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, može uzrokovati značajan porast kalija u serumu. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne

aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori receptora angiotenzina trebaju biti primijenjeni uz oprez u pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a kalij u serumu i bubrežnu funkciju potrebno je pratiti. Ako se procijeni da je istovremena primjena prethodno navedenih lijekova odgovarajuća, treba je provoditi s oprezom i uz česte kontrole kalija u serumu (vidjeti dio 4.5.).

Deplecija kalija s hipokalijemijom je glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu teške hipokalijemije. Rizik od nastanka sniženih nivoa kalija ($<3,4$ mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih populacija, kao što su starije i/ili pothranjene osobe, bez obzira da li primjenjuju više lijekova ili ne, pacijenti s cirozom jetre praćenom edemom i ascitesom, koronarni pacijenti i pacijenti sa zatajenjem srca. U takvim slučajevima, hipokalijemija povećava kardiotsičnost srčanih glikozida i rizik od poremećaja srčanog ritma. Pacijenti s dugim QT intervalom su također izloženi riziku, bilo da je poremećaj kongenitalnog ili jatrogenog porijekla. Hipokalijemija, kao i bradikardija, faktori su koji potiču nastanak teških poremećaja srčanog ritma, posebno *torsades de pointes*, čiji ishod može biti fatalan. U svim slučajevima neophodne su česte kontrole nivoa kalija. Prvo mjerenje plazmatskih nivoa kalija treba obaviti tokom prve sedmice liječenja. Ako se detektuju niski nivoi kalija, potrebno ih je korigovati. Hipokalijemija povezana s niskom serumskom koncentracijom magnezija može biti refraktorna na liječenje, ako se ne koriguje magnezij u serumu.

Nivoi kalcija

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati blago i prolazno povećanje nivoa kalcija u plazmi. Značajno povišeni nivoi kalcija mogu biti povezani s nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. U takvim slučajevima, liječenje treba prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije (vidjeti dio 4.8.).

Magnezij u plazmi

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući i indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Renovaskularna hipertenzija

Liječenje renovaskularne hipertenzije je revaskularizacija. Međutim, ACE inhibitori mogu biti korisni u pacijenata s renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju korektivni operativni zahvat ili kada takav zahvat nije moguć.

Ako je PAICOR propisan pacijentima s poznatom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije, liječenje treba započeti u bolničkim uslovima, s niskom dozom i uz praćenje bubrežne funkcije i nivoa kalija, budući da se u nekih pacijenata razvila funkcionalna bubrežna insuficijencija, koja je bila reverzibilna po prekidu liječenja.

Kašalj

Uz primjenu ACE inhibitora prijavljen je suhi kašalj. Karakteristično, radi se o kašlju koji perzistira tokom liječenja, a povlači se nakon prekida primjene lijeka. Jatrogena etiologiju treba uzeti u obzir u slučaju pojave ovog simptoma. Ako se liječenje ACE inhibitorom i dalje preferira, može se razmotriti nastavak terapije.

Ateroskleroza

Rizik od hipertenzije postoji u svih pacijenata, međutim, pacijentima s ishemijskom bolešću srca ili s moždanom cirkulatornom insuficijencijom, treba pristupiti s izrazitim oprezom, a liječenje započeti s niskom dozom.

Hipertenzivna kriza

Sigurnost i efikasnost amlodipina u hipertenzivnim krizama nije utvrđena.

Zatajenje srca/teška insuficijencije srca

U liječenju pacijenata sa zatajenjem srca neophodan je oprez.

U dugotrajnom, placebom kontrolisanom ispitivanju, u kojeg su bili uključeni pacijenti s teškim srčanim zatajenjem (NYHA klasa III i IV), prijavljena incidenca plućnog edema bila je viša u grupi liječenoj

amlodipinom nego u placebo grupi. Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca, budući da oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

U pacijenata s teškim srčanim zatajenjem (stepen IV), liječenje treba započeti pod lječarskim nadzorom, sa smanjenom početnom dozom. U hipertenzivnih pacijenata s koronarnom insuficijencijom liječenje beta-blokatorima ne treba prekidati: ACE inhibitor treba dodati beta-blokatoru.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitore treba primjenjivati s oprezom u pacijenta s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve komore srca.

Pacijenti s dijabetes melitusom

U pacijenata s inzulin ovisnim dijabetes melitusom (spontana sklonost povećanim nivoima kalija), liječenje treba započeti pod lječarskim nadzorom, sa smanjenom početnom dozom.

U dijabetičara prethodno liječenih oralnim antidijabetičima ili inzulinom, treba redovno pratiti nivoe glikemije, a posebno tokom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom.

Praćenje glukoze u krvi važno je u pacijenata s dijabetes melitusom, naročito kada su nivoi kalija niski.

Etničke razlike

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, perindopril je očigledno manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska u pripadnika crne rase, nego u pripadnika ostalih rasa, moguće zbog veće prevalencije stanja niskog renina u hipertenzivnih pripadnika crne rase.

Hirurški zahvati/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu uzrokovati hipotenziju u slučajevima anestezije, posebno uz primjenu anestetika s hipotenzivnim potencijalom.

Stoga, preporučuje se prekid liječenja ACE inhibitorima dugog djelovanja, kao što je perindopril, jedan dan prije hirurškog zahvata, gdje god je to moguće.

Oštećenje jetre

Rijetko su ACE inhibitori bili povezani sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom, a napreduje do fulminantne jetrene nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. U pacijenata na terapiji s ACE inhibitorima, u kojih se javi žutica ili značajni porasti jetrenih enzima, treba prekinuti primjenu ACE inhibitora, te uključiti odgovarajuće medicinsko praćenje (vidjeti dio 4.8.).

Poluživot amlodipina je produžen i vrijednosti AUC-e su više u pacijenata s oštećenom funkcijom jetre; preporuke za doziranje nisu utvrđene. Stoga, amlodipin treba uvoditi s dozom na donjoj granici raspona doziranja, te uz oprez kod započinjanja liječenja i prilikom povećavanja doze. U pacijenata s teškim oštećenjem jetre, može biti potrebna polagana titracija doze i pažljivo praćenje.

Efekt fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin nije ispitan kod disfunkcije jetre. Uzimajući u obzir efekt pojedinačnih komponenti ove kombinacije, PAICOR je kontraindiciran u pacijenata s teškim oštećenjem jetre, a u pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetre neophodan je oprez prilikom primjene.

Mokraćna kiselina

Skлонost napadima gihta može biti povećana u pacijenata s hiperurikemijom.

Starije osobe

Prije početka liječenja treba provesti testiranje bubrežne funkcije i nivoa kalija. Početnu dozu lijeka trebalo bi potom prilagođavati prema odgovoru krvnog pritiska, posebno u slučajevima deplecije vode i elektrolita, s ciljem izbjegavanja iznenadne pojave hipotenzije.

Prilikom povećanja doze u starijih pacijenata neophodan je oprez (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Pomoćne supstance

PAICOR tablete sadrže natrij, manje od 1 mmol (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrže natrij.

Efuzija sudovnjače, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla

Lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja može dovesti do efuzije sudovnjače, s ispadom vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očnog bola, a tipično se javljaju unutar nekoliko sati do sedmica od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarni tretman je prekinuti primjenu lijeka, što prije je moguće. Ako intraokularni pritisak i dalje ostane nekontrolisan, možda će biti potrebno razmotriti promptne medicinske ili hirurške terapije. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati i historiju alergije na sulfonamide ili penicilin.

Sportisti

Sportisti bi trebali znati da ovaj lijek sadrži aktivnu supstancu, koja može uzrokovati pozitivnu reakciju kod doping testova.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povezana s većom učestalošću neželjenih događaja, kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući i akutno zatajenje bubrega), pri poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana, jer se povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Primjena sakubitrila/valsartana ne smije biti započeta dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Terapija perindoprilom ne smije biti započeta dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin), može dovesti do povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Iako serumski kalij obično ostaje unutar granica normale, hiperkalijemija se može javiti u nekih pacijenata na terapiji PAICOR tabletama. Neki lijekovi ili terapijske klase mogu povećati javljanje hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), s obzirom da je poznato da trimetoprim može djelovati kao diuretik koji štedi kalij, poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiperkalijemije. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena PAICOR-a s iznad navedenim lijekovima. Ako je istovremena primjena indicirana, treba joj pristupiti oprezno i uz često praćenje serumskog kalija.

Istovremena primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)

Aliskiren: U pacijenata s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik od hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega, kao i od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalni tretmani: ekstrakorporalni tretmani koji dovode do kontakta krvi s površinama koje imaju negativan naboj, poput dijalize ili hemofiltracije s određenim visoko-protočnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereze lipoproteina niske gustoće primjenom dekstran sulfata, kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je takvo liječenje neophodno, treba razmotriti primjenu druge vrste dijalizne membrane ili druge klase antihipertenzivnih lijekova.

Istovremena primjena se ne preporučuje:

<i>Komponenta</i>	<i>Poznata interakcija sa sljedećim lijekovima</i>	<i>Interakcija s drugim lijekom</i>
perindopril/indapamid	Litij	Reverzibilna povećanja serumskih koncentracija i toksičnosti litija zabilježena su pri istovremenoj primjeni litija i ACE inhibitora. Primjena kombinacije perindoprila s indapamidom i litija se ne preporučuje, ali ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, potrebno je pažljivo praćenje nivoa litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).
perindopril	Aliskiren	U pacijenata koji nisu dijabetičari ili pacijenti s oštećenjem bubrega, povećan je rizik od hiperkalijemije, pogoršanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (vidjeti dio 4.4.).
	Istovremena primjena s ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina	U literaturi je zabilježeno da je, u pacijenata s potvrđenom aterosklerozom, srčanim zatajenjem ili s dijabetesom uz oštećenje ciljnih organa, istovremena terapija s ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina povezana s povećanom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući i akutno zatajenje bubrega), pri poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem. Dvostruka blokada (npr.

	Estramustin	Rizik od povećanih neželjenih efekata, kao što je angioneurotski edem (angioedem).
	Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid,...), kalij (soli)	Hiperkalijemija (potencijalno letalna), posebno u spoju s oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalijemijski efekti). Ne preporučuje se istovremena primjena perindoprila s iznad navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4.). Međutim, ako je istovremena primjena ipak indicirana, treba joj pristupiti oprezno i uz čestu kontrolu serumskog kalija. Za primjenu spironolaktone u srčanom zatajenju, vidjeti dio "Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju".

amlodipin	Dantrolen (infuzija)	U životinja su uočeni letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps u povezanosti s hiperkalijemijom, nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijevih kanala, poput amlodipina, u pacijenata podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.
	Grejpfrut ili sok od grejpfruta	U nekih pacijenata može se povećati bioraspoloživost, dovodeći do pojačanih djelovanja na snižavanje krvnog pritiska.

Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju:

Komponenta	Poznata interakcija sa slijedećim proizvodom	Interakcija s drugim lijekom
perindopril/indapamid	Baklofen	Pojačan je antihipertenzivni efekt. Potrebno je pratiti krvi pritisak i po potrebi prilagoditi doziranje antihipertenziva.

	Nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući i acetilsalicilnu kiselinu pri visokim dozama)	Kada se ACE inhibitori primjenjuju istovremeno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-ovi), može se javiti slabljenje njihovog antihipertenzivnog efekta. Istovremena primjena ACE inhibitora i NSAIL-ova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i moguće akutno zatajenje bubrega i povećanje kalija u serumu, posebno u pacijenata s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju lijekova treba primjenjivati s oprezom, posebno u starijih osoba. Pacijente treba odgovarajuće hidrirati, a treba razmotriti i praćenja bubrežne funkcije nakon početka istovremene terapije, te periodično nakon toga.
perindopril	Antidijabetici (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi)	Epidemiološka ispitivanja sugeriraju da istovremena primjena ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati efekt na sniženje glukoze u krvi, uz rizik od hipoglikemije. Čini se da je ova pojava vjerovatnija u prvim sedmicama kombiniranog liječenja i u pacijenata s oštećenjem bubrega.
	Diuretici koji ne štede kalij	U pacijenata koji primjenjuju diuretike, posebno u onih s deplecijom volumena i/ili soli, nakon uvođenja terapije s ACE inhibitorom može doći do prekomjernog snižavanja krvnog pritiska. Mogućost hipotenzivnih efekata može se smanjiti prekidom primjene diuretika, kao i povećanjem volumena ili unosa soli prije početka terapije s niskim i progresivnim dozama perindoprila. U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo depleciju soli/volumena, liječenje diuretikom mora biti prekinuto prije uvođenja ACE inhibitora, i u tom slučaju se kasnije može ponovo uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom mora započeti niskom dozom, koja se potom progresivno povećava. U liječenju kongestivnog zatajenja srca primjenom diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti s vrlo niskom dozom, po mogućnosti nakon smanjenja doze povezanog diuretika koji ne šteti kalij. U svih pacijenata, tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (nivoi kreatinina).

	Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)	Uz eplerenon ili spironolakton, pri dozama između 12,5 mg i 50 mg na dan i s malim dozama ACE inhibitora: Pri liječenju srčanog zatajenja klase II-IV (prema NYHA klasifikaciji) s ejekcionom frakcijom <40%, u pacijenata ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od hiperkalijemije, potencijalno letalne, naročito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova. Prije početka primjene ove kombinacije, treba provjeriti odsustvo hiperkalijemije i oštećenja bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje kalijemije i kreatininemije, u prvom mjesecu liječenja jedanput sedmično, a nakon toga jedanput mjesečno.
indapamid	Lijekovi koji izazivaju <i>torsades de pointes</i>	Zbog rizika od hipokalijemije, indapamid treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s lijekovima koji izazivaju <i>torsades de pointes</i> kao što su, ali ne ograničavajući se samo na: - Antiaritmici klase Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), - Antiaritmici klase III (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol), - neki antipsihotici: fenotiazini (npr. hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), - drugi antipsihotici (pimozid), - druge supstance (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin). Treba uključiti prevenciju niskih nivoa kalija i po potrebi korekciju istih, te praćenje QT intervala.
	Amfotericin B (i.v. primjena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primjena), tetrakosaktid, stimulirajući laksativi	Povećan je rizik od niskih nivoa kalija (dodatni efekt). Praćenje nivoa kalija i njihovu korekciju treba obaviti, ako je to potrebno; poseban oprez zahtijeva se u slučajevima liječenja srčanim glikozidima. Trebali bi se primjenjivati nestimulirajući laksativi.

	Srčani glikozidi	Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične efekte digitalisa. Preporučuje se praćenje plazmatskih nivoa kalija i magnezija, EKG, i po potrebi, prilagođavanje liječenja.
	Alopurinol	Istovremeno liječenje s indapamidom može povećati incidencu reakcija preosjetljivosti na alopurinol.
amlodipin	CYP3A4 induktori	Nakon istovremene primjene poznatih CYP3A4 induktora, plazmatska koncentracija amlodipina može varirati. Stoga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti regulaciju doze tokom i nakon istovremenog liječenja, naročito s jakim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, Hypericum perforatum).
	CYP3A4 inhibitori	Istovremena primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti više naglašen u starijoj populaciji. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze. Povećan je rizik od nastanka hipotenzije u pacijenata koji primaju klaritromicin istovremeno s amlodipinom. Preporučuje se pažljiv nadzor pacijenata prilikom istovremene primjene amlodipina s klaritromicinom.

Istovremenu primjenu potrebno je razmotriti:

Komponenta	Poznata interakcija sa sljedećim lijekom	Interakcija s drugim lijekom
perindopril/indapamid/amlodipin	Imipraminu slični antidepresivi (triciklički), neuroleptici	Pojačan je antihipertenzivni efekt i povećan je rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni efekt).
	Drugi antihipertenzivni lijekovi	Primjena drugih antihipertenzivnih lijekova može rezultirati dodatnim snižavanjem krvnog pritiska.
	Kortikosteroidi, tetrakosaktid	Smanjen antihipertenzivni efekt (retencija soli i vode zbog kortikosteroida).
perindopril	Antihipertenzivi i vazodilatatori	Istovremena primjena s nitroglicerinom i s drugim nitratima, ili s drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak.
	Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid	Istovremena primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od leukopenije.
	Anestetici	ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivne efekte određenih anestetika.

	Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)	Prethodno liječenje visokom dozom diuretika može dovesti do deplecije volumena i rizika od hipotenzije pri započinjanju terapije s perindoprilom.
	Simpatomimetici	Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne efekte ACE inhibitora.
	Zlato	Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju i navale/nalete crvenila lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene u pacijenata na terapiji s injekcionim zlatom (natrij aurotiomalat), koji se istovremeno liječe ACE inhibitorima, uključujući i perindopril.
indapamid	Metformin	Laktična acidoza zbog metformina uzrokovana je mogućom funkcionalnom bubrežnom insuficijencijom, povezanom s diureticima, posebno s diureticima Henleove petlje. Metformin ne treba primjenjivati kada nivoi kreatinina u plazmi prelaze 15 mg/l (135 micromol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 micromol/l) u žena.
	Kontrastna sredstva koja sadrže jod	U slučajevima dehidracije uzrokovane primjenom diuretika, rizik od akutne insuficijencije bubrega je povećan, posebno kada se koriste visoke doze kontrastnog sredstva koji sadrži jod. Treba provesti rehidraciju prije primjene jodnih kontrastnih sredstava.
	Kalcij (soli)	Postoji rizik od povećanih nivoa kalcija, zbog smanjene eliminacije kalcija mokraćom.
	Ciklosporin	Postoji rizik od povećanih nivoa kreatinina, bez promjene u cirkulirajućim nivoima ciklosporina, čak i bez prisutne deplecije soli i vode.
amlodipin	Atorvastatin, digoksin ili varfarin	U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

	Takrolimus	Postoji rizik od povećanog nivoa takrolimusa u krvi kada se on primjenjuje istovremeno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u pacijenta liječenog takrolimusom zahtijeva praćenje nivoa takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa, kada je to
	Inhibitori ciljne molekule rapamicina (mTOR inhibitori) u sisara	mTOR inhibitori, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, su CYP3A supstrati. Amlodipin je slabi CYP3A inhibitor. Uz istovremenu primjenu mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.
	Ciklosporin	Nisu provedena ispitivanja interakcije između ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili u drugim populacijama, s izuzetkom pacijenata s transplantacijom bubrega u kojih su opažena varijabilna povećanja (prosječno 0% - 40%) najniže koncentracije ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje nivoa ciklosporina u pacijenata s transplantacijom bubrega, koji primjenjuju amlodipin, te, po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.
	Simvastatin	Istovremena primjena multipli doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin u vidu monoterapije. U pacijenata koji primjenjuju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg na dan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir efekte pojedinačnih komponenti ovog kombiniranog lijeka na trudnoću i dojenje, PAICOR se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće. PAICOR je kontraindiciran tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

PAICOR se ne preporučuje tokom dojenja. Stoga je potrebno donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu lijeka PAICOR, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Perindopril:

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokazi vezani uz rizik od teratogenosti, nakon izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće, nisu doveli do konačnog zaključka, međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim u slučaju kada se liječenje ACE inhibitorom smatra neophodnim, pacijentice koje planiraju trudnoću trebaju biti prebačene na alternativne antihipertenzivne lijekove, koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i, ako je to odgovarajuće, treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tokom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u ljudi fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je do izlaganja ACE inhibitorima došlo u periodu od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Dojenčad, čije su majke primjenjivale ACE inhibitore, treba pažljivo nadzirati na pojavu hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Indapamid:

Podaci o primjeni indapamida u trudnica su ograničeni ili ih nema (manje od 300 ishoda trudnoće). Dugotrajna izloženost tiazidu u toku trećeg tromjesečja trudnoće, može smanjiti maternalni volumen plazme, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može uzrokovati feto-placentarnu ishemiju i zaostajanje u rastu. Osim toga, prijavljeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi nakon njihovog izlaganja ACE inhibitorima blizu termina poroda.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.).

Amlodipin:

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

U istraživanjima na životinjama, opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

PAICOR se ne preporučuje tokom perioda dojenja.

Perindopril:

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni perindoprila tokom dojenja, perindopril se i ne preporučuje, a preferiraju se alternativni lijekovi s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima za primjenu tokom dojenja, naročito tokom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Indapamid:

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mlijeko. Može se javiti preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalijemija. Rizik u novorođenčeta/dojenčeta se ne može isključiti.

Indapamid je usko povezan s tiazidnim diureticima, koji su povezani sa smanjenjem, pa čak i supresijom laktacije tokom perioda dojenja.

Amlodipin:

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, s interkvartilnim rasponom od 3 do 7%, uz maksimum od 15%. Efekt amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost

Zajedničko za perindopril i indapamid:

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale uticaj na plodnost u ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3.). Ne očekuju se efekti na plodnost u ljudi.

Amlodipin:

U nekih pacijenata liječenih blokatorima kalcijevih kanala, zabilježene su reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermatozoida. Klinički podaci u vezi potencijalnog efekta amlodipina na plodnost su nedostadni. U jednoj studiji na štakorima, ustanovljena su neželjena djelovanja na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedene studije koje su ispitivale uticaj kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Perindopril i indapamid nemaju uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama, ali se u nekih pacijenata mogu javiti individualne reakcije povezane s niskim krvnim pritiskom.

Amlodipin može imati mali ili umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ako se u pacijenata javi omaglica, glavobolja, umor, iznemoglost ili mučnina, njihova sposobnost reagiranja može biti oštećena.

Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama može biti oštećena. Preporučuje se oprez, naročito na početku liječenja.

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena djelovanja uz perindopril, indapamid i amlodipin, kada se oni primjenjuju odvojeno, su: hipokalijemija, omaglica, glavobolja, parestezija, somnolencija, disgeuzija, oštećenje vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, navale/naleti crvenila, hipotenzija (i efekti povezani s hipotenzijom), kašalj, dispneja, gastrointestinalni poremećaji (abdominalni bol, konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje, promjena navike pražnjenja crijeva), svrbež, osip, makulopapularni osip, spazmi mišića, oticanje gležnjeva, astenija, edem i umor.

Tabelarna lista neželjenih djelovanja

Sljedeća neželjena djelovanja uočena su tokom liječenja perindoprilom, indapamidom ili amlodipinom koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

MEDRA organskih sistema	klasifikacija	Neželjena djelovanja	Učestalost		
			Perindopril	Indapamid	Amlodipi
<i>Infekcije i infestacije</i>		Rinitis	Vrlo rijetko	-	Manje
<i>Endokrini poremećaji</i>		Sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-	-

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Eozinofilija	Manje često*	-	-
	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko	-
	Pancitopenija	Vrlo rijetko	-	-
	Leukopenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Neutropenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Preosjetljivost	-	Manje često	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hipokalijemija (vidjeti dio 4.4.)	-	Često	-
	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	Manje često*	-	-
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.)	Manje često*	-	-
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često*	Manje često	-
	Hipohloremija	-	Rijetko	-
	Hipomagnezijemija	-	Rijetko	-
	Hiperglikemija	-	-	Vrlo
	Hiperkalcijemija	-	Vrlo rijetko	-
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nesanica	-	-	Manje
	Promijenjeno raspoloženje (uključujući i anksioznost)	Manje često	-	Manje često
	Depresija	Manje često*	-	Manje
	Poremećaj spavanja	Manje često	-	-
	Stanje konfuzije	Vrlo rijetko	-	Rijetko
	Omaglica	Često	-	Često
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja	Često	Rijetko	Često
	Parestezija	Često	Rijetko	Manje
	Somnolencija	Manje često*	-	Često
	Hipoestezija	-	-	Manje
	Disgeuzija	Često	-	Manje
	Tremor	-	-	Manje
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato	Manje
	Hipertonija	-	-	Vrlo
	Periferna neuropatija	-	-	Vrlo
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	-	-	Nepoznato
	Moždani udar, moguće kao posljedica prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-
	Mogući početak jetrene encefalopatije u slučaju jetrene insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	-	Nepoznato	-
<i>Poremećaji oka</i>	Oštećenje vida	Često	Nepoznato	Često

	Akutni glaukom zatvorenog ugla	-	Nepoznato	-
	Efuzija sudovnjače	-	Nepoznato	-
	Diplopija	-	-	Često
	Miopija	-	Nepoznato	-
	Zamagljen vid	-	Nepoznato	-
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Tinitus	Često	-	Manje
	Vrtoglavica	Često	Rijetko	-
<i>Srčani poremećaji</i>	Palpitacije	Manje često*	-	Često
	Tahikardija	Manje često*	-	-
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Manje često
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	<i>Torsades de pointes</i> (moguće fatalan) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Nepoznato	-
<i>Poremećaji krvnih sudova</i>	Navale/naleti crvenila	Rijetko*	-	Često
	Hipotenzija (i efekti u povezanosti s hipotenzijom) (vidjeti dio 4.4.)	Često	Vrlo rijetko	Manje često
	Vaskulitis	Manje često*	-	Vrlo
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-	-
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Kašalj (vidjeti dio 4.4.)	Često	-	Manje
	Dispneja	Često	-	Često
	Bronhospazam	Manje često	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-	-
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Abdominalni bol	Često	-	Često
	Konstipacija	Često	Rijetko	Često
	Dijareja	Često	-	Često
	Dispepsija	Često	-	Često
	Mučnina	Često	Rijetko	Često
	Povraćanje	Često	Manje često	Manje često
	Suha usta	Manje često	Rijetko	Manje
	Promjena navike pražnjenja crijeva	-	-	Često
	Hiperplazija gingive	-	-	Vrlo
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo
	Gastritis	-	-	Vrlo
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Hepatitis (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo
	Žutica	-	-	Vrlo
	Abnormalna funkcija jetre	-	Vrlo rijetko	-
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Pruritus	Često	-	Manje
	Osip	Često	-	Manje
	Makulopapularni osip	-	Često	-
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Vrlo rijetko	Manje
	Angioedem (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Vrlo rijetko	Vrlo
	Alopecija	-	-	Manje

	Purpura	-	Manje često	Manje često
	Promjena boje kože	-	-	Manje
	Hiperhidroza	Manje često	-	Manje
	Egzantem	-	-	Manje
	Reakcija fotosenzitivnosti	Manje često*	Nepoznato (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko	-	-
	Pemfigoid	Manje često*	-	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-	Vrlo
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Vrlo
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Quinckeov edem	-	-	Vrlo
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Mišićni spazmi	Često	Nepoznato	Često
	Oticanje gležnjeva	-	-	Često
	Artralgija	Manje često*	-	Manje
	Slabost mišića	-	Nepoznato	-
	Mijalgija	Manje često*	Nepoznato	Manje
	Rabdomioliza	-	Nepoznato	-
	Bol u leđima	-	-	Manje
	Moguće pogoršanje već postojećeg sistemskog lupus eritematozusa	-	Nepoznato	-
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	Poremećaj mokrenja	-	-	Manje
	Noćno mokrenje	-	-	Manje
	Polakiurija	-	-	Manje
	Anurija/oligurija	Rijetko*	-	-
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	-	-
	Zatajenje bubrega	Manje često	Vrlo rijetko	-
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	-	-	Manje
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Astenija	Često	-	Često
	Umor	-	Rijetko	Često
	Edem	-	-	Vrlo
	Bol u prsima	Manje često*	-	Manje
	Bol	-	-	Manje
	Malaksalost	Manje često*	-	Manje
	Periferni edem	Manje često*	-	-
	Pireksija	Manje često*	-	-
<i>Pretrage</i>	Povećana tjelesna težina	-	-	Manje
	Smanjena tjelesna težina	-	-	Manje
	Povećana urea u krvi	Manje često*	-	-
	Povećan kreatinin u krvi	Manje često*	-	-
	Povećanje bilirubina u krvi	Rijetko	-	-
	Povećani jetreni enzimi	Rijetko	Nepoznato	Vrlo
	Smanjen hemoglobin i smanjen hematokrit (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-

	Produžen QT interval na EKG-u (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Nepoznato	-
	Povećana glukoza u krvi	-	Nepoznato	-
	Povećana mokraćna kiselina u krvi	-	Nepoznato	-
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Pad	Manje često*	-	-

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za neželjene događaje detektovane iz spontanijh prijava

Opis odabranih neželjenih djelovanja

Tokom ispitivanja faze II i III, u kojima je uspoređivan indapamid od 1,5 mg i od 2,5 mg, analiza kalija u plazmi je pokazala efekt indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid od 1,5 mg: kalij u plazmi <3,4 mmol/l uočen je u 10% pacijenata, a <3,2 mmol/l u 4% pacijenata, nakon 4 do 6 sedmica liječenja. Nakon 12 sedmica liječenja, srednja vrijednost pada kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.
- Indapamid od 2,5 mg: kalij u plazmi <3,4 mmol/l uočen je u 25% pacijenata, a <3,2 mmol/l u 10% pacijenata, nakon 4 do 6 sedmica liječenja. Nakon 12 sedmica liječenja, srednja vrijednost pada kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se

može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba.

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju s fiksnom kombinacijom perindopril/indapamid/amlodipin u ljudi.

Za kombinaciju perindopril/indapamid

Simptomi:

Najvjerojatnija neželjena reakcija u slučajevima predoziranja je hipotenzija, ponekad praćena s mučninom, povraćanjem, grčevima, omaglicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom i oligurijom, koja može progredirati do anurije (usljed hipovolemije). Mogu se javiti poremećaji soli i vode (niski nivoi natrija, niski nivoi kalija).

Tretman:

Prve mjere koje bi trebalo poduzeti sastoje se od brzog odstranjivanja progutanog(ih) lijeka(ova) ispiranjem želuca i/ili primjenom aktivnog uglja, a zatim ponovno uspostavljanje ravnoteže tečnosti i elektrolita u specijaliziranom centru, sve do normalizacije stanja.

Ako se pojavi izrazita hipotenzija, može se liječiti postavljanjem pacijenta u ležeći položaj s glavom postavljenom na niže. Ako je potrebno, može se dati intravenska infuzija izotonične (fiziološke) otopine ili se može primijeniti bilo koja druga metoda ekspanzije volumena.

Perindoprilat, aktivni oblik perindopрила, može se dijalizirati (vidjeti dio 5.2.).

Za amlodipin

Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranje amlodipinom u ljudi.

Simptomi:

Dostupni podaci sugeriraju da bi veliko predoziranje moglo rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Prijavljeni su slučajevi značajne i vjerovatno prolongirane sistemske hipotenzije, koja dovodi do šoka i uključuje šok sa smrtnim ishodom. Nekardiogeni plućni edem rijetko je prijavljen kao posljedica predoziranja amlodipinom, a može se očitovati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijeva ventilacijsku podršku. Rane reanimacijske mjere (uključujući i preopterećenje tečnošću), za održavanje perfuzije i minutnog volumena srca, mogu biti precipitirajući faktori.

Tretman:

Klinički značajna hipotenzija uslijed predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući i često nadziranje srčane i respiratorne funkcije, elevaciju ekstremiteta, kao i praćenje volumena cirkulirajuće tečnosti i izlučivanja urina.

Primjena vazokonstriktora, ako nije kontraindicirana, može pomoći u obnavljanju tonusa krvnih sudova i krvnog pritiska. Intravenski kalcij glukonat može biti koristan za poništavanje efekta blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima može biti korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca, primjena medicinskog uglja do 2 sata nakon uzimanja amlodipina u dozi od 10 mg, pokazala je smanjenje brzine apsorpcije amlodipina.

S obzirom da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine plazme, nije vjerovatno da će dijaliza biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sistem; ACE inhibitori, ostale kombinacije ATC kod: C09BX01.

PAICOR je kombinacija tri antihipertenzivna lijeka s komplementarnim mehanizmima, za kontrolu krvnog pritiska u pacijenata s hipertenzijom. So perindopril tert-butilamin je inhibitor angiotenzin

konvertirajućeg enzima, indapamid, hlorosulfamoidni diuretik, a amlodipin je inhibitor influksa kalcijevih iona iz dihidropiridinske grupe.

Farmakološke karakteristike lijeka PAICOR proistekle su iz karakteristika svake od komponenti kada se one primjenjuju zasebno. Dodatno, kombinacija perindoprila/indapamida stvara aditivnu sinergiju antihipertenzivnih efekata obje komponente.

Mehanizam djelovanja

Perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor), koji konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktivnu supstancu; dodatno, enzim stimulira sekreciju aldosterona iz kore nadbubrega, kao i razgradnju bradikina, vazodilatatorne supstance, do neaktivnih heptapeptida.

Ovo rezultira:

- Smanjenjem sekrecije aldosterona;
- Povećanjem aktivnosti renina u plazmi, jer aldosteron više ne potiče negativnu povratnu spregu;
- Smanjenjem ukupnog perifernog otpora, s preferencijalnim djelovanjem na vaskularni sistem u mišićima i bubrezima, bez popratne retencije soli i vode ili refleksne tahikardije, pri hroničnoj terapiji.

Antihipertenzivni efekt perindoprila također se javlja i u pacijenata s niskim ili normalnim

koncentracijama renina.

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita perindoprilata. Drugi metaboliti nisu aktivni.

Perindopril smanjuje rad srca:

- Vazodilatatornim djelovanjem na vene, vjerovatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje prethodnog (volumnog) opterećenja srca - preload;
- Smanjenjem ukupnog perifernog otpora: smanjenje naknadnog (tlačnog) opterećenja srca - afterload.

Ispitivanja provedena u pacijenata s insuficijencijom srca pokazala su:

- Smanjenje pritisaka punjenja lijeve i desne komore srca;
- Smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora;
- Povećanje udarnog volumena srca - output i poboljšanje srčanog indeksa;
- Povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Rezultati testova opterećenja također pokazuju poboljšanje.

Indapamid:

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan grupi tiazidnih diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. On povećava ekskreciju natrija i hlorida mokraćom, te u manjoj mjeri i ekskreciju kalija i magnezija, čime povećava izlučivanje mokraće i ima antihipertenzivno djelovanje.

Amlodipin:

Amlodipin je inhibitor influksa kalcijevih iona, iz dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona), i on inhibira transmembranski influks kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih sudova.

Farmakodinamički efekti

Perindopril/indapamid:

Kombinacija perindopril/indapamid u hipertenzivnih pacijenata ispoljava dozno-ovisni antihipertenzivni efekt na dijastolički i sistolički arterijski krvni pritisak, u ležećem ili u stojećem položaju, neovisno od starosne dobi pacijenata. U kliničkim ispitivanjima, istovremena primjena perindopрила i indapamida uzrokovala je sinergističke antihipertenzivne efekte, u odnosu na svaki od ovih lijekova primijenjen samostalno.

Perindopril:

Perindopril je aktivan pri svim stepenima hipertenzije: blagoj, umjerenoj i teškoj. Uočeno je snižavanje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog pritiska u ležećem i stojećem položaju.

Antihipertenzivna aktivnost je maksimalna 4-6 sati nakon pojedinačne doze, a održava se tokom 24 sata.

Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertirajućeg enzima u toku 24 sata, približno 80%.

U pacijenata koji odgovaraju na terapiju, normalizacija krvnog pritiska postiže se nakon mjesec dana, što se održava bez pojave tahifilaksije.

Prekid liječenja nema povratni (rebound) efekt na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih trunkusa, ispravlja histomorfometrijske promjene u rezistentnim arterijama, te izaziva smanjenje hipertrofije lijeve komore srca.

Ako je to potrebno, dodavanje tiazidnog diuretika dovodi do aditivne sinergije.

Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima s tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalijemije povezane s primjenom samog diuretika.

Indapamid:

Indapamid, primijenjen kao monoterapija, ima antihipertenzivni efekt koji traje 24 sata. Ovaj efekt se

javlja kod doza pri kojima su diuretska svojstva minimalna.

Njegovo antihipertenzivno djelovanje proporcionalno je poboljšanju prilagođenosti arterija i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve komore srca.

Kad se prekorači doza tiazidnog diuretika i tiazidima srodnih diuretika, antihipertenzivni efekt dostiže plato, dok se nastavlja povećanje neželjenih efekata. Ako liječenje nije efikasno, dozu ne treba povećavati.

Osim toga, dokazano je da indapamid u hipertenzivnih pacijenata, kratkoročno, srednjoročno i dugoročno:

- Nema efekt na metabolizam masti: triglicerida, LDL-holesterola i HDL-holesterola;
- Nema efekt na metabolizam ugljikohidrata, čak ni u hipertenzivnih pacijenata s dijabetesom.

Amlodipin:

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina se temelji na direktnom relaksirajućem efektu na glatke mišiće krvnih sudova. Tačan mehanizam kojim amlodipin dovodi do olakšanja kod angine pectoris nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje pomoću sljedeće dvije aktivnosti:

Amlodipin proširuje periferne arteriole i tako smanjuje ukupni periferni otpor (afterload), nasuprot kojeg srce radi. Budući da srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije i potrebe za kisikom od strane miokarda.

Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerovatno uključuje i proširenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, i u normalnim i u ishemičnim područjima srca. Ovo proširenje povećava opskrbu miokarda kisikom u pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U pacijenata s hipertenzijom, doziranje jedanput na dan osigurava klinički značajna smanjenja krvnog pritiska, i u ležećem i u stojećem položaju, tokom 24-satnog perioda. Zbog postepenog početka djelovanja, akutna hipotenzija nije svojstvena za primjenu amlodipina.

Amlodipin nije povezan s bilo kakvim neželjenim metaboličkim efektima ili promjenama lipida u plazmi, pa je prikladan za primjenu u pacijenata s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efekti fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin na morbiditet i mortalitet nisu ispitivani.

Perindopril/indapamid:

PICXEL, multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, aktivno-kontrolisano ispitivanje, ocjenjivalo je (ehokardiografski) efekt kombinacije perindopрила/indapamida na hipertrofiju lijeve komore - LVH (od eng. Left Ventricular Hypertrophy - LVH), u odnosu na efekt monoterapije s enalaprilom.

U PICXEL studiji, hipertenzivni pacijenti s LVH (definirano kao maseni indeks lijeve komore - LVMI (od eng. Left Ventricular Mass Index - LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ u muškaraca i $>100 \text{ g/m}^2$ u žena) bili su randomizirani za 2 mg perindopril tert-butilamina (ekvivalentno s 2,5 mg perindopril-arginina)/indapamida 0,625 mg ili za enalapril 10 mg, jedanput na dan, za liječenje tokom jedne godine. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog pritiska, do 8 mg perindopril tert-butilamina (ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила, jedanput na dan. Samo je 34% ispitanika ostalo na terapiji s 2 mg perindopril tert-butilamina (ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina)/indapamida 0,625mg (u odnosu na 20% uz 10 mg enalapрила).

Na kraju liječenja, LVMI se značajno više smanjio u grupi koja je liječena s perindoprilom/indapamidom ($-10,1 \text{ g/m}^2$), nego u grupi koja je liječena enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$) u cijeloj randomiziranoj populaciji pacijenata. Razlika između grupa u promjeni LVMI-a bila je $-8,3$ (95% CI $[-11,5; -5,0]$, $p < 0,0001$).

Bolji efekt na LVMI postignut je s višim dozama perindopрила/indapamida nego što su doze perindopрила/indapamida od 2,5 mg/0,625 mg i perindopрила/indapamida od 5 mg/1,25 mg. U odnosu na krvni pritisak, procijenjene srednje razlike između grupa randomizirane populacije bile su: $-5,8 \text{ mmHg}$

(95% CI [-7,9 ; -3,7], $p < 0,0001$) za sistolički pritisak, a -2,3 (95% CI [-3,6; -0,9], $p = 0,0004$) za dijastolički krvni pritisak, u korist grupe s perindoprilom/indapamidom.

ADVANCE, multicentrično, internacionalno, randomizirano, 2x2 faktorijsko ispitivanje, imalo je za cilj odrediti korist snižavanja krvnog pritiska s fiksnom kombinacijom perindopril/indapamid u poređenju s placebom dodanim na postojeću standardnu terapiju (dvostruko-slijepo poređenje), kao i strategije intenzivne kontrole glukoze (ciljni HbA1c 6,5% ili manje) primjenom gliklazida MR naspram standardne kontrole glukoze (PROBE dizajn (od eng. Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation)), u odnosu na velike makrovaskularne i mikrovaskularne događaje u pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2.

Primarni ishod se sastojao od velikih makrovaskularnih (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) i mikrovaskularnih događaja (pojava nove ili pogoršanje nefropatije i bolesti oka).

Ukupno 11.140 pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2 (srednje vrijednosti: dob 66 godina, BMI 28 kg/m², trajanje dijabetesa 8 godina, HbA1c 7,5%, SBP/DBP 145/81 mmHg) bilo je uključeno u ispitivanje. Među ispitanicima, 83% je bilo hipertenzivno, 32% je imalo historiju makrovaskularne bolesti, a 10% historiju mikrovaskularne bolesti, dok je 27% je imalo mikroalbuminuriju. Istovremena

terapija je uključivala lijekove za snižavanje krvnog pritiska (75%), lijekove za snižavanje lipida (35%, većinom statini 28%), aspirin ili druge antiagregacijske lijekove (47%).

Nakon 6 sedmica otvorenog perioda uključivanja, u kojem su pacijenti primali perindopril/indapamid i uobičajen lijek za snižavanje glukoze, ispitanici su randomizirani ili za nastavak liječenja placebom ($n = 5\,571$) ili za nastavak liječenja kombinacijom perindopril/indapamid ($n = 5\,569$).

Nakon prosječnog vremena praćenja (4,3 godine), liječenje kombinacijom perindopril/indapamid je rezultiralo značajnim smanjenjem relativnog rizika od 9% u odnosu na primarni ishod (95%CI [0,828;0,996], $p = 0,041$).

Ova korist proizašla je iz značajnog smanjenja relativnog rizika od ukupne smrtnosti za 14% (95% CI [0,75; 0,98], $p = 0,025$), od kardiovaskularnih smrti za 18% (95% CI [0,68; 0,98], $p = 0,027$), te od ukupnih bubrežnih događaja za 21% (95% CI [0,74; 0,86], $p < 0,001$), u grupi liječenoj kombinacijom perindoprilom/indapamidom, pri poređenju s placebo grupom.

U interesnoj podgrupi pacijenata s hipertenzijom, relativni rizik od kombiniranih makrovaskularnih i mikrovaskularnih događaja smanjen je za 9% (95% CI [0,82; 1,00], $p = 0,052$), u grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid, pri poređenju s placebo grupom.

U grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid, također je značajno smanjen relativni rizik od ukupne smrtnosti za 16% (95% CI [0,73; 0,97], $p = 0,019$), od kardiovaskularnih smrti za 20% (95%CI [0,66; 0,97], $p = 0,023$) te od ukupnih bubrežnih događaja za 20% (95% CI [0,73; 0,87], $p < 0,001$). pri poređenju s placebo grupom.

Koristi primjene lijekova za sniženje krvnog pritiska su neovisne od onih uočenih uz strategiju intenzivne kontrole glukoze.

Amlodipin:

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta i mortaliteta, pod nazivom Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), provedeno je s ciljem poređenja novijih lijekova: amlodipina 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopрила 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije, s tiazidnim diuretikom, hlortalidonom 12,5-25 mg/dan, u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je bilo randomizirano 33.357 pacijenata s hipertenzijom, starijih od 55 godina, koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes melitus tipa 2 (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijeve komore srca (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarni ishod sastojao se od kompozita fatalne koronarne bolesti srca ili ne-fatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i terapije koja se temeljila na hlortalidonu: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] $p = 0,65$). Među sekundarnim ishodima, incidenca zatajenja srca (komponenta kompozitnog kombiniranog

kardiovaskularnog ishoda), bila je značajno viša u grupi liječenoj amlodipinom, pri poređenju s hlortalidonskom grupom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$)). Međutim, nije bilo značajnije razlike u mortalitetu zbog svih uzoraka, između amlodipinske i hlortalidonske grupe, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Dvije velike randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET (od eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (od eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivale su primjenu kombinacije ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u pacijenata s historijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 s pridruženim dokazima oštećenja krajnjih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekt na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećan rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, pri poređenju s monoterapijom.

S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Stoga se ne preporučuje istovremena primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (od eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno u svrhu testiranja dobrobiti dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili s blokatorom angiotenzin II receptora, u pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2 i s hroničnom bolešću bubrega, s kardiovaskularnom bolešću, ili s oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto, zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su brožčano učestaliji u grupi koja je primala aliskiren, nego u grupi koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren, nego u grupi koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka s fiksnom kombinacijom perindopril/indapamid/amlodipin u djece.

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu za podnošenje rezultata ispitivanja fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin u liječenju hipertenzije u svim podgrupama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Istovremena primjena perindoprila/indapamida i amlodipina ne mijenja njihove farmakokinetičke karakteristike, pri poređenju sa njihovom zasebnom primjenom.

Perindopril:

Apsorpcija i bioraspoloživost

Perindopril se brzo apsorbuje nakon oralne primjene, a vršnu koncentraciju postiže unutar 1 sata (perindopril je prolijek, a perindoprilat aktivni metabolit). Poluživot perindoprila u plazmi iznosi 1 sat. Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvaranje u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril treba primjenjivati oralno u jednoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme iznosi 20%, uglavnom za angiotenzin konvertirajući enzim, ali je ovisno o koncentraciji.

Biotransformacija

Perindopril je prolijek. Dvadeset sedam posto primijenjene doze perindoprila ulazi u cirkulaciju kao aktivni metabolit perindoprilat. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su neaktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira urinom, a terminalni poluživot eliminacije nevezane frakcije iznosi oko 17 sati, pa se stanje dinamičke ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

Dokazan je linearni odnos između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi.

Posebne populacije

- Starije osobe: eliminacija perindoprilata je smanjena u starijih osoba i u pacijenata sa zatajenjem srca ili bubrega.
- Pacijenti s oštećenjem bubrega: u pacijenata s insuficijencijom bubrega poželjno je prilagođavanje doziranja, u ovisnosti od stepena oštećenja (klirens kreatinina).
- U slučaju dijalize: klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.
- U pacijenata s cirozom: farmakokinetika perindoprila je promijenjena, jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. Međutim, količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje, te stoga prilagodba doziranja nije potrebna (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Indapamid:

Apsorpcija

Indapamid se brzo i u potpunosti apsorbira iz digestivnog trakta.

Vršni plazmatski nivo u ljudi postiže se približno jedan sat nakon oralne primjene lijeka.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi 79%.

Metabolizam i eliminacija

Poluživot eliminacije je između 14 i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovljena primjena ne dovodi do akumulacije lijeka.

Eliminacija se odvija prvenstveno putem mokraće (70% doze) i stolice (22%) u obliku neaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Farmakokinetika lijeka je nepromijenjena u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom.

Amlodipin:

Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon oralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne nivoe u krvi koji se ostvaruju 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi otprilike 21 l/kg. In vitro ispitivanja pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Metabolizam

Amlodipin se ekstenzivno metaboliše u jetri u inaktivne metabolite, a 10% matične molekule i 60% metabolita izlučuje se putem urina.

Eliminacija

Terminalni poluživot eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i u skladu je s doziranjem jedanput na dan.

Posebne populacije

- Primjena u starijih osoba: vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih pacijenata, klirens amlodipina se smanjuje, a to uzrokuje povećanje AUC-e i poluživota eliminacije. Povećanja u odnosu na AUC i poluživot eliminacije, u pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca, bila su očekivana za ispitivanu starosnu grupu pacijenata.
- Primjena u pacijenata s oštećenom funkcijom jetre: dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci koji se odnose na primjenu amlodipina u pacijenata s oštećenjem jetre. Pacijenti s jetrenom insuficijencijom imaju snižen klirens amlodipina, što rezultira produženim poluživotom eliminacije i povećanjem AUC-e za približno 40-60%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril:

Ispitivanja hronične toksičnosti, pri oralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, s reverzibilnim oštećenjem.

Nije uočena mutagenost u in vitro i in vivo ispitivanjima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazala znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti.

Međutim, pokazalo se da su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao klasa lijekova, imali neželjene efekte na kasni fetalni razvoj, uzrokujući fetalnu smrt i kongenitalne efekte u glodara i kunića: uočene su bubrežne lezije i povećan perinatalni i postnatalni mortalitet. Nije bilo oštećenja plodnosti ni u mužjaka, niti u ženki štakora.

U dugoročnim ispitivanjima, nisu uočeni znakovi kancerogenosti u štakora i miševa.

Indapamid:

Najviše doze, primijenjene oralno u životinja raznih vrsta (40 do 8.000 puta veće od terapijskih doza), pokazale su pogoršanje diuretskih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja u ispitivanjima akutne toksičnosti indapamida, primijenjenog intravenski ili intraperitonealno, bili su povezani s farmakološkim djelovanjem indapamida, npr. bradipneja i periferna vazodilatacija.

Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima.

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale nikakav embriotoksični ili teratogeni efekt u štakora, miševa i kunića.

Plodnost nije bila oštećena ni u mužjaka, niti u ženki štakora.

Perindopril/indapamid:

Kombinacija perindopрила/indapamida ima nešto veću toksičnost u odnosu na pojedinačne komponente. Izgleda da u štakora nisu potencirane bubrežne manifestacije. Međutim, kombinacija dovodi do gastrointestinalne toksičnosti u psa, a izgleda da su pojačani toksični efekti u majki štakora (u poređenju s perindoprilom).

Međutim, ovi štetni efekti javljaju se pri značajno višim nivoima doza u odnosu na sigurnosne granice, pri usporedbi s primijenjenim terapijskim dozama.

Pretklinička ispitivanja, provedena odvojeno za perindopril i indapamid, nisu pokazala genotoksični, kancerogeni ili teratogeni potencijal.

Amlodipin:

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su odgođen datum poroda, produženo trajanje porođaja, kao i smanjeno preživljavanje mladunaca, pri dozama otprilike 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude, na bazi mg/kg.

Nije bilo efekta na plodnost štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci tokom 64 dana i ženke tokom 14

dana prije parenja), pri dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg, na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima, mušjaci su bili tretirani amlodipin besilatom tokom 30 dana, pri dozi usporedivoj s dozom u ljudi na bazi mg/kg, utvrđeno je smanjenje folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, smanjenje gustoće sperme, kao i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

Štakori i miševi tretirani amlodipinom, u prehrani tokom dvije godine, pri koncentracijama izračunatim da se osiguraju dnevni dozni nivoi od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu pokazali znakove kancerogenosti. Najviša doza (za miševe, slično tome i za štakore, je 2 puta veća* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg, na bazi mg/m²) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala efekte povezane s lijekom na nivou gena ili hromosoma.

* Na temelju tjelesne težine pacijenta od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- mikrokristalna celuloza (E460);
- spoj kalcijum karbonata i škroba;
- škrob, preželatizirani;
- kroskarmeloza natrij (E468),
- silicijum dioksid, koloidni
- magnezij stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PAICOR tablete 4 mg + 1,25 mg + 5 mg su pakovane u kutije sa sadržajem 30 tableta (2 oPA/Al/PVC//Al blistera sa po 15 tableta, u kutiji).

PAICOR tablete 4 mg + 1,25 mg + 10 mg su pakovane u kutije sa sadržajem 30 tableta (3 oPA/Al/PVC//Al blistera sa po 10 tableta, u kutiji).

PAICOR tablete 8 mg + 2,5 mg + 5 mg su pakovane u kutije sa sadržajem 30 tableta (3 oPA/Al/PVC//Al blistera sa po 10 tableta, u kutiji).

PAICOR tablete 8 mg + 2,5 mg + 10 mg su pakovane u kutije sa sadržajem 30 tableta (3 oPA/Al/PVC//Al blistera sa po 10 tableta, u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PAICOR 4 mg + 1,25 mg + 5 mg, tableta: 04-07.3-1-6733/25 od 25.12.2025. godine

PAICOR 4 mg + 1,25 mg + 10 mg, tableta: 04-07.3-1-6734/25 od 25.12.2025. godine

PAICOR 8 mg + 2,5 mg + 5 mg, tableta: 04-07.3-1-6735/25 od 25.12.2025. godine

PAICOR 8 mg + 2,5 mg + 10 mg, tableta: 04-07.3-1-6736/25 od 25.12.2025. godine

Datum izrade sažetka karakteristika lijeka

25.12.2025. godine