

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Articel Trio 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete
Articel Trio 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete
Articel Trio 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete
Articel Trio 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
Jedna tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,790 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).
Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,790 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Articel Trio 5 mg/1,25 mg/5 mg: bijele, duguljaste, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "TEV" na jednoj i "2" na drugoj strani. Dimenzije: cca. 12,3 mm x 6,5 mm.
Articel Trio 5 mg/1,25 mg/10 mg: svjetlobež, okrugle, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "TEV" na jednoj i "3" na drugoj strani. Promjer: cca. 9,0 mm.
Articel Trio 10 mg/2,5 mg/5 mg: svjetlobež, duguljaste, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "TEV" na jednoj i "4" na drugoj strani. Dimenzije: cca. 12,3 mm x 6,5 mm.
Articel Trio 10 mg/2,5 mg/10 mg: bijele, okrugle, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "TEV" na jednoj i "5" na drugoj strani. Promjer: cca. 9,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Articel Trio je indiciran kao nadomjesna terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika koji su već kontrolirani istodobnom primjenom fiksne kombinacije perindoprila/indapamida te amlodipinom u istim dozama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna Articel Trio filmom obložena tableta dnevno kao pojedinačna doza, po mogućnosti uzeta ujutro i prije obroka.

Fiksna kombinacija doza lijeka nije prikladna za započinjanje terapije.

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

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

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min), Articel Trio u dozama od 10 mg/2,5 mg /5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg je kontraindiciran. U bolesnika s klirensom kreatinina većim ili jednakim 60 ml/min, nema potrebe za prilagodbom doze. Preporučeno je započeti liječenje odgovarajućom dozom slobodne kombinacije.

Uobičajeno medicinsko praćenje obuhvatit će učestalo praćenje vrijednosti kreatinina i kalija.

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

Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi ne koreliraju sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije, zbog čega se preporučuje normalno doziranje. Amlodipin nije moguće dijalizirati (vidjeti dio 5.2).

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

Kod teškog oštećenja jetre, Articel Trio je kontraindiciran.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, Articel Trio se treba primjenjivati s oprezom budući da preporučene doze za amlodipin nisu utvrđene u ovoj populaciji.

Starije osobe (vidjeti dio 4.4)

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

Liječenje treba započeti uzimajući u obzir odgovor krvnog tlaka i funkciju bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari, na druge sulfonamide, na derivate dihidropiridina, na bilo koji drugi ACE inhibitor ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- angioedem u povijesti bolesti (Quinckeov edem) povezan s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4)
- bolesnici na dijalizi
- bolesnici s neliječenim dekompenziranim zatajenjem srca
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)
- umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) za doze lijeka Articel Trio koji sadrže kombinaciju perindoprila i indapamida od 10 mg/2,5 mg (npr. Articel Trio 10 mg/2,5 mg/5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- hereditarni/idiopatski angioedem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- hepatična encefalopatija
- teško oštećenje funkcije jetre
- hipokalemija
- kombinacija s ne-antiaritmikima koja uzrokuje *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.5).
- teška hipotenzija
- šok, uključujući kardiogeni šok
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. stenoza aorte visokog stupnja)

- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda
- istodobna primjena lijeka Artichel Trio s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Primjena lijeka Artichel Trio se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5)
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva dolje navedena upozorenja povezana s primjenom pojedinačnih komponenti ovog lijeka, također se odnose i na fiksnu kombinaciju lijeka Artichel Trio.

Posebna upozorenja

Litij

Istodobna primjena litija i kombinacije perindopрила i indapamida obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Lijekovi koji štede kalij, dodaci kalija ili nadomjesci soli koji sadržavaju kalij

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

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril treba primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresijsku terapiju te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. Neki od tih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje perindopril, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica) (vidjeti dio 4.8).

Renovaskularna hipertenzija:

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik od nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3). Liječenje diureticima može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz samo male promjene kreatinina u serumu čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril. To se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima perindopril treba odmah obustaviti, a bolesnika pratiti na odgovarajući način sve dok simptomi posve ne nestanu. U slučajevima gdje je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Kada oteknuće zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, treba odmah provesti odgovarajuće liječenje koje može uključivati supkutanu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti dišnih putova.

Zabilježena je veća učestalost pojave angioedema u bolesnika crne rase koji primaju ACE inhibitore u usporedbi s bolesnicima ostalih rasa.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema kod primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko u bolesnika liječenih s ACE inhibitorima. Ovi bolesnici osjećali su bolove u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnosticirao postupcima koji uključuju CT snimanje abdomena ili ultrazvuk ili tijekom operativnog zahvata, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije s ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem se treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu.

Istodobna primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Zabilježeni su izolirani slučajevi bolesnika koji su doživjeli produljene životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije, koji su uzimali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije s otrovom opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u alergičnih bolesnika liječenih desenzibilizacijom, a izbjegavati u onih podvrgnutih imunoterapiji otrovom. Međutim, ove reakcije mogu se izbjeći privremenom obustavom primjene ACE inhibitora najmanje 24 sata prije liječenja u bolesnika koji trebaju i terapiju ACE inhibitorima i desenzibilizaciju.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih po život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih s visokopropusnim membranama (npr. AN 69®) i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti uporabu različite vrste dijalitičke membrane ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

Terapija ACE inhibitorima se ne smije započinjati za vrijeme trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorom ne smatra nužnim, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i, ako je moguće, početi s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Hepatična encefalopatija

Kada je oštećena funkcija jetre, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, osobito u slučajevima neuravnoteženosti elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju koja može prijeći u hepatičnu komu. Ako se to dogodi, treba odmah prekinuti uzimanje diuretika.

Fotosenzitivnost

Opisani su slučajevi fotosenzitivnih reakcija vezani uz primjenu tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se reakcija fotosenzitivnosti javi tijekom primjene lijeka, preporučuje se prekid liječenja. No, ako se ponovno uvođenje diuretika smatra neophodnim, preporuka je zaštititi dijelove kože izložene suncu ili umjetnim UVA-zrakama.

Mjere opreza pri uporabi

Funkcija bubrega

- U slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), liječenje je kontraindicirano.
- Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min), liječenje je kontraindicirano s dozama lijeka Artichel Trio koji sadrže kombinaciju perindopрила i indapamida od 10 mg/2,5 mg (npr. Artichel Trio 10 mg/2,5 mg/5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- U nekih hipertenzivnih bolesnika bez prethodno postojećih bubrežnih lezija i u kojih krvne pretrage pokazuju funkcionalnu insuficijenciju bubrega, liječenje treba prekinuti i ponovno početi s niskom dozom ili sa samo jednim sastojkom.
U ovih bolesnika uobičajeno medicinsko praćenje obuhvaćat će učestalu kontrolu kalija i kreatinina nakon dva tjedna liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tijekom perioda stabilizacije terapije. Zatajenje bubrega zabilježeno je većinom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležecim zatajenjem bubrega uključujući stenozu bubrežne arterije.
Lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežne arterije ili kod jednog funkcionalnog bubrega.
- Rizik od arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučaju srčane insuficijencije, manjka vode i elektrolita itd.): uočena je znatna stimulacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron posebno tijekom znatne deplecije vode i elektrolita (stroga dijeta s ograničenim unosom natrija ili produženo liječenje diureticima), u bolesnika čiji je krvni tlak na početku nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemom i ascitesom. Blokiranje ovog sustava s inhibitorom angiotenzin konvertaze može uzrokovati, posebno u vrijeme prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenadan pad krvnog tlaka i/ili povećanje razina kreatinina u plazmi, pokazujući funkcionalnu renalnu insuficijenciju. Povremeno, iako rijetko, ona može biti akutna, te s varijabilnim vremenom nastupa. U takvim slučajevima liječenje treba započeti nižom dozom te je postepeno povećavati. U bolesnika s ishemijskom bolešću srca ili s cerebrovaskularnom bolešću zbog prekomjernog sniženja krvnog tlaka mogao bi nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj
- Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kad je bubrežna funkcija uredna ili samo blago oštećena (razina kreatinina manja od približno 25 mg/l odnosno 220 µmol/l za odrasle osobe).

U starijih osoba vrijednost razine kreatinina u plazmi treba se podesiti tako da se u obzir uzme dob, tjelesna težina i spol bolesnika.

Hipovolemija, sekundarna zbog gubitka vode i natrija, uzrokovana djelovanjem diuretika na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može uzrokovati povećanje razine ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija ne uzrokuje štetne posljedice u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, međutim može pogoršati prethodno postojeće oštećenje funkcije bubrega.

- Amlodipin se može u bolesnika sa zatajenjem bubrega primijeniti u normalnim dozama. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega.
- Učinak fiksne kombinacije lijeka Articel Trio nije ispitan u poremećaju funkcije bubrega. Kod oštećenja funkcije bubrega, doza lijeka Articel Trio treba slijediti doze pojedinih komponenti kada se uzimaju pojedinačno.

Hipotenzija i manjak vode i natrija

- Pri već postojećem manjku natrija (u prvom redu u bolesnika sa suženjem bubrežne arterije) postoji rizik od iznenadne hipotenzije. Stoga se treba obaviti sustavno testiranje na kliničke znakove deplecije vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti s interkurentnom epizodom proljeva ili povraćanja. U takvih bolesnika treba provoditi redovitu kontrolu razine elektrolita u plazmi. Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije fiziološke otopine. Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Nakon ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može ponovno početi ili sa smanjenom dozom ili sa samo jednim sastojkom.
- Sniženje razine natrija na početku može biti asimptomatsko pa je važna redovita provjera. Provjera mora biti učestalija u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Svako liječenje diureticima može izazvati hiponatrijemiju koja ponekad može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom mogu biti odgovorne za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka su blagi.

Razina kalija

- Kombinacija indapamida s perindoprilom i amlodipinom ne sprječava pojavu hipokalijemije, posebno u dijabetičara ili u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Kao i pri primjeni ostalih antihipertenziva koji sadrže diuretik, potrebno je redovito praćenje razine serumskog kalija.
- Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Rizični faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju bolesnike s insuficijencijom bubrega, pogoršanjem renalne funkcije, dobi (> 70 godina), šećernom bolešću, interkurentnim događajima, posebno dehidraciju, akutno zatajenje srca, metaboličku acidozu i istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; rizik postoji i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol, poznat još pod nazivom trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. U slučaju istodobne primjene s navedenim pripravcima, preporučuje se redovito praćenje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).
- Deplecija kalija s hipokalijemijom predstavlja 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 pojave sniženih razina kalija (< 3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih skupina kao što su starije osobe

i/ili pothranjene osobe, bilo da uzimaju ili ne uzimaju više lijekova, cirotični bolesnici s edemom i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca.

Kod takvih slučajeva hipokalijemija povećava kardijalnu toksičnost srčanih glikozida i rizik od pojave poremećaja srčanog ritma.

U bolesnika koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju faktor za nastup teških poremećaja ritma, posebno *torsades de pointes*, što može biti i fatalno.

U svim je slučajevima potrebno učestalije određivanje razine kalija. Prvo mjerenje treba obaviti tijekom prvog tjedna liječenja. Ako se utvrde niske razine kalija, potrebno ih je korigirati.

Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razine kalcija

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Znatno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Razina magnezija u plazmi:

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

Renovaskularna hipertenzija

Liječenje renovaskularne hipertenzije provodi se kirurškom revaskularizacijom. Pored toga, inhibitori angiotenzin konvertaze mogu biti korisni u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.

Ako je Articol Trio propisan bolesnicima s potvrđenom ili suspektom stenozom bubrežne arterije, liječenje treba započeti u bolničkom okruženju i pri nižoj dozi te pratiti bubrežnu funkciju i razine kalija budući da se u nekih bolesnika razvila funkcionalna bubrežna insuficijencija koja se povukla nakon prekida liječenja.

Kašalj

Suhi kašalj je zabilježen pri primjeni inhibitora angiotenzin konvertaze. Za njega je karakteristično da traje, a nestaje nakon prekida terapije. Kod pojave ovog simptoma treba se razmotriti jatrogena etiologija. Ako se još preferira terapija inhibitorom angiotenzin konvertaze, može se razmotriti nastavak terapije.

Ateroskleroza

Rizik pojave hipotenzije postoji u svih bolesnika, no posebno treba obratiti pozornost na bolesnike s ishemijskom bolešću srca i cerebrovaskularnom cirkulacijskom insuficijencijom kojima terapiju treba započeti s nižim dozama lijeka.

Hipertenzivna kriza

Sigurnost i djelotvornost amlodipina nije utvrđena u hipertenzivnim krizama.

Zatajenje srca/teška insuficijencija srca

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez.

U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III i IV), prijavljena incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebo. Blokatori kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primijeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta. U bolesnika s teškom insuficijencijom srca (IV. stupnja) liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom. Ne smije se prekidati liječenje beta blokatorom u hipertenzivnih bolesnika s koronarnom insuficijencijom: ACE inhibitor treba dodati beta blokatoru.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke.

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom ovisnim o inzulinu (spontana sklonost povišenim vrijednostima kalija) liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom nižom početnom dozom. Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara koji su prethodno liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom, tj. tijekom prvog mjeseca liječenja s ACE inhibitorom.

Kontrola glukoze u krvi važna je u dijabetičara, osobito kada su razine kalija niske.

Etničke razlike

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertaze, i perindopril je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji pripadnika crne rase.

Kirurški zahvati/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertaze mogu uzrokovati hipotenziju u slučajevima anestezije, posebno kada primijenjeni anestetik ima hipotenzivni potencijal.

Stoga se preporučuje prekinuti liječenje s dugodjelujućim inhibitorima angiotenzin konvertaze kao što je perindopril, gdje je to moguće, jedan dan prije operativnog zahvata.

Oštećenje funkcije jetre

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, te još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga se amlodipin mora uvoditi s najnižom dozom te uz oprez kod uvođenja kao i kod povećavanja doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebna polagana titracija doze i pažljivo praćenje.

Učinak fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin nije ispitan kod oštećenja funkcije jetre. Uzimajući u obzir učinak pojedinih komponenti ove kombinacije, Articel Trio je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, a uz oprez se treba primijeniti u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Mokraćna kiselina

U hiperuricemičnih bolesnika povećana je sklonost napadima gihta.

Starije osobe

Bubrežnu funkciju i razine kalija treba ispitati prije početka liječenja. Početna se doza zatim prilagođava ovisno o učinku antihipertenzivnog liječenja, posebno u slučajevima manjka vode i elektrolita, s ciljem izbjegavanja iznenadnog nastupa hipotenzije.

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i obično se

javlja u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili penicilin.

Sportaši

Sportaši trebaju imati na umu da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju kod testiranja na doping.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitripla/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Liječenje perindoprilom smije započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotripla, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju:

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, u nekih se bolesnika liječenih lijekom ArticeL Trio može pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povisiti pojavljivanje hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i), heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik nastanka hiperkalijemije. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka ArticeL Trio s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3):

Aliskiren: U bolesnika s dijabetesom ili oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Izvantjelesno liječenje: Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Istodobna primjena se ne preporučuje:

| Komponenta | Poznata interakcija sa sljedećim lijekovima | Interakcija s drugim lijekom |
|-------------------------|--|---|
| perindopril / indapamid | Litij | Reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i pojava toksičnosti zabilježena su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Primjena kombinacije |

| | | |
|-------------|---|--|
| | | perindoprila s indapamidom i litijem se ne preporučuje, no ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, treba pomno nadzirati razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4). |
| perindopril | Aliskiren | U bolesnika, osim dijabetičara ili bolesnika s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti (vidjeti dio 4.4). |
| | Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora | U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s brižnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4). |
| | Estramustin | Povećan je rizik nastanka nuspojave kao što je angioneurotski edem (angioedem). |
| | Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid,...), (soli) kalija | Hiperkalijemija (moguće smrtonosna), osobito povezana s oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ako je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti „Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost”. |
| amlodipin | Dantrolen (infuzija) | U životinja je zabilježena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije. |
| | Grejp ili sok od grejpa | Bioraspoloživost može biti povećana u nekih bolesnika što ima za posljedicu pojačani antihipertenzivni učinak. |

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

| Komponenta | Poznata interakcija sa sljedećim lijekovima | Interakcija s drugim lijekom |
|-------------------------|--|--|
| perindopril / indapamid | Baklofen | Pojačani antihipertenzivni učinak. Potrebno je praćenje krvnog tlaka te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno. |
| | Nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u visokim dozama) | Istodobna primjena ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori te neselektivni NSAIL) može dovesti do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primijeniti s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike treba dobro hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije kod početka istodobne terapije i periodično tijekom liječenja.. |
| perindopril | Antidijabetici (inzulin, peroralni hipoglikemijski lijekovi) | Epidemiološka ispitivanja upućuju da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može uzrokovati pojačani učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava |

| | | |
|-----------|--|---|
| | | vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. |
| | Diuretici koji ne štede kalij | U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindopрила, koje se potom povećavaju. Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje. U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij. U svim se slučajevima tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora pratiti funkcija bubrega (razina kreatina). |
| | Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton) | S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora: U liječenju srčanog zatajenja II. do IV. stupnja (NYHA) s ejskijskom frakcijom <40%, i ranije liječeni ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova. Prije početka liječenja ovom kombinacijom lijekova treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje kalijemije i kreatinemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno. |
| indapamid | Lijekovi koji izazivaju <i>torsades de pointes</i> | Zbog rizika pojave hipokalijemije, indapamid se mora primjenjivati s oprezom kada se koristi s lijekovima koji induciraju <i>torsades de pointes</i> kao što su, ali nisu ograničeni na: <ul style="list-style-type: none"> - klasa Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); - klasa III antiaritmika (npr. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij sotalol); - neki antipsihotici: fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), drugi antipsihotici (pimozid); - drugi lijekovi kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevenu nisko razina kalija i korekciju razina treba obaviti ako je potrebno: praćenje QT intervala. |
| | Amfotericin B (i.v. primjena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primjena), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi | Povećan rizik pojave niskih razina kalija (dodatni učinak). Praćenje razina kalija i njihovu korekciju treba obaviti ako je to potrebno; posebna pozornost potrebna je u slučajevima liječenja srčanim glikozidima. Trebaju se primjenjivati nestimulativni laksativi. |
| | Srčani glikozidi | Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke srčanih glikozida. Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja. |
| | Alopurinol | Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol. |
| amlodipin | Lijekovi koji induciraju CYP3A4 | Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti |

| | |
|---------------------------------|--|
| | krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>). |
| Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 | Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, 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 bolesnika koji istodobno uzimaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kod istodobne primjene amlodipina s klaritromicinom. |

Istodobne primjene koje zahtijevaju pozornost:

| Komponenta | Poznata interakcija sa sljedećim lijekovima | Interakcija s drugim lijekom |
|-------------------------------------|---|---|
| perindopril / indapamid / amlodipin | Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklici), neuroleptici | Povećani antihipertenzivni učinak i povećani rizik od ortostatske hipotenzije (dodatni učinak). |
| | Drugi antihipertenzivni lijekovi | Primjena drugih antihipertenzivnih lijekova može imati za posljedicu dodatno sniženje krvnog tlaka. |
| | Kortikosteroidi, tetrakozaktid | Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode i soli izazvano kortikosteroidima). |
| perindopril | Antihipertenzivi i vazodilatatori | Pri istodobnoj primjeni s nitroglicerinom i ostalim nitratima, ili ostalim vazodilatatorima, krvni se tlak može još više sniziti. |
| | Alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid | Istodobna primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od pojave leukopenije. |
| | Anestetici | ACE inhibitori mogu povećati hipotenzivne učinke određenih anestetika. |
| | Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje) | Prethodno liječenje visokom dozom diuretika može uzrokovati depleciju volumena i rizik od hipotenzije pri započinjanju terapije s perindoprilom. |
| | Simpatomimetici | Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora. |
| Zlato | Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju navale crvenila, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj primjeni parenteralnih soli zlata (natrijev aurotiomalat) i ACE inhibitora, uključujući i perindopril. | |
| indapamid | Metformin | Laktacidoza zbog metformina uzrokovana je mogućom insuficijencijom bubrežne funkcije koja je povezana s diureticima te osobito s diureticima Henleove petlje. Ne smije se primjenjivati metformin kada razine kreatinina u plazmi premašuju 15 mg/l (135 mikromola/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 mikromola/l) u žena. |
| | Jodirano kontrastno sredstvo | U slučajevima dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećani rizik pojave akutne renalne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva. Rehidracija se treba provesti prije primjene jodirane komponente. |
| | Kalcij (soli) | Rizik od povećanih razina kalcija zbog smanjene eliminacije kalcija urinom. |
| | Ciklosporin | Rizik od povećanih razina kreatinina bez promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i ako ne postoji deplecija vode i soli. |

| | | |
|-----------|---|---|
| amlodipin | Atorvastatin, digoksin ili varfarin | U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije djelovao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina. |
| | Takrolimus | Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istodobne primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa. |
| | Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR) | Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.. |
| | Ciklosporin | Nisu provedena ispitivanja interakcija ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0%-40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti paćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji uzimaju amlodipin te, po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina. |
| | Simvastatin | Istodobna primjena višekratnih doza 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu u usporedbi sa samim simvastatinom. Maksimalna doza simvastatina u bolesnika koji primaju terapiju amlodipinom iznosi 20 mg dnevno. |

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir učinke pojedinačnih komponenti ove kombinacije na trudnoću i dojenje, Articel Trio se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Articel Trio je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Articel Trio je kontraindiciran tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu lijeka Articel Trio uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Perindopril:

Ne preporučuje se primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena ACE inhibitora kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti kao posljedice izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu donijela jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti mali povišeni rizik. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju liječenje zamijeniti drugim antihipertenzivom kojem je utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i po potrebi prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

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

U slučaju izloženosti ACE inhibitorima u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuju se ultrazvučni pregledi bubrežne funkcije i lubanje.

Dojenčad čija je majka uzimala ACE inhibitore mora se pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Indapamid:

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme u majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati feto-placentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu. Osim toga, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi

nakon njihovog izlaganja ACE inhibitorima blizu termina poroda. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Amlodipin:

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost kod visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Articel Trio se ne preporučuje tijekom dojenja.

Perindopril:

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito u novorođenčadi i nedonoščadi.

Indapamid:

Postoje nedovoljni podaci o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mlijeko. Moguća je pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji su povezani, tijekom dojenja, sa smanjenjem, pa čak i prestankom izlučivanja mlijeka.

Amlodipin:

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost

Zajedničko za perindopril i indapamid:

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala utjecaj na plodnost ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3). Ne očekuje se utjecaj na plodnost u ljudi.

Amlodipin:

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost su nedostatni. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju fiksne kombinacije perindoprila/indapamida/amlodipina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Perindopril i indapamid ne utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali se u pojedinih bolesnika mogu javiti reakcije povezane s niskim krvnim tlakom.

Amlodipin može imati mali ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici pate od omaglice, glavobolje, iscrpljenosti, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja može biti smanjena.

Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima može biti smanjena. Preporučuje se oprez, osobito na početku liječenja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave s perindoprilom, indapamidom i amlodipinom u pojedinačnoj primjeni su: hipokalemija, omaglica, glavobolja, parestezija, somnolencija, disgeuzija, poremećaji vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, navale vrućine, hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije), kašalj, dispneja, poremećaji probave (bolovi u abdomenu, konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje, promjena navike pražnjenja crijeva), svrbež, osip, makulopapularni osip, grčevi mišića, oticanje gležnjeva, astenija, edemi i umor.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju perindoprilom, indapamidom ili amlodipinom koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA Klasifikacija organskih sustava | Nuspojava | Učestalost | | |
|--|---|--------------|--------------|--------------|
| | | Perindopril | Indapamid | Amlodipin |
| Infekcije i infestacije | Rinitis | Vrlo rijetko | - | Manje često |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | 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 | |
| Poremećaji imunološkog sustava | Preosjetljivost | - | Manje često | Vrlo rijetko |
| Endokrini poremećaji | Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) | Rijetko | - | - |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | 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 | - |
| | Hiperglikemija | - | - | Vrlo rijetko |
| | Hiperkalcemija | - | Vrlo rijetko | - |
| | Hipokalijemija (vidjeti dio 4.4) | - | Često | - |
| | Hipokloremija | - | Rijetko | - |
| Hipomagnezijemija | - | Rijetko | - | |
| Psihijatrijski poremećaji | Nesanica | - | - | Manje često |
| | Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost) | Manje često | - | Manje često |
| | Depresija | Manje često | - | Manje često |
| | Poremećaji sna | Manje često | - | - |
| | Konfuzno stanje | Vrlo rijetko | - | Rijetko |
| Poremećaji živčanog sustava | Omaglica | Često | - | Često |
| | Glavobolja | Često | Rijetko | Često |
| | Parestezija | Često | Rijetko | Manje često |
| | Somnolencija | Manje često* | - | Često |
| | Hipoestezija | - | - | Manje često |
| | Disgeuzija | Često | - | Manje često |
| | Tremor | - | - | Manje često |

| | | | | |
|--|---|--------------|--------------|--------------|
| | Sinkopa | Manje često* | Nepoznato | Manje često |
| | Hipertonija | - | - | Vrlo rijetko |
| | Periferna neuropatija | - | - | Vrlo rijetko |
| | Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom) | - | - | Nepoznato |
| | Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4) | Vrlo rijetko | - | - |
| | U slučaju insuficijencije jetre, postoji mogućnost pojave hepatičke encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4) | - | Nepoznato | - |
| Poremećaji oka | Oštećenje vida | Često | Nepoznato | Često |
| | Akutni glaukom zatvorenog kuta | - | Nepoznato | - |
| | Efuzija žilnice | - | Nepoznato | - |
| | Diplopija | - | - | Često |
| | Miopiya | - | Nepoznato | - |
| | Zamućen vid | - | Nepoznato | - |
| Poremećaji uha i labirinta | Tinitus | Često | - | Manje često |
| | Vrtoglavica | Često | Rijetko | - |
| Srčani poremećaji | Palpitacije | Manje često* | - | Često |
| | Tahikardija | Manje često* | - | - |
| | Angina pectoris (vidjeti dio 4.4) | Vrlo rijetko | - | - |
| | Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya) | Vrlo rijetko | Vrlo rijetko | Manje često |
| | Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4) | Vrlo rijetko | - | Vrlo rijetko |
| | <i>Torsade de pointes</i> (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) | - | Nepoznato | - |
| Krvožilni poremećaji | Navale vrućine | Rijetko | - | Često |
| | Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije) (vidjeti dio 4.4) | Često | Vrlo rijetko | Manje često |
| | Vaskulitis | Manje često* | - | Vrlo rijetko |
| | Raynaud's fenomen | Nepoznato | - | - |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | Kašalj (vidjeti dio 4.4) | Često | - | Manje često |
| | Dispneja | Često | - | Često |
| | Bronhospazam | Manje često | - | - |
| | Eozinofilna pneumonija | Vrlo rijetko | - | - |
| Poremećaji probavnog sustava | Bolovi u abdomenu | Često | - | Često |
| | Konstipacija | Često | Rijetko | Često |
| | Proljev | Često | - | Često |
| | Dispepsija | Često | - | Često |
| | Mučnina | Često | Rijetko | Često |
| | Povraćanje | Često | Manje često | Manje često |
| | Suhoća usta | Manje često | Rijetko | Manje često |
| | Poremećaji pražnjenja crijeva | - | - | Često |
| | Hiperplazija gingive | - | - | Vrlo rijetko |
| | Pankreatitis | Vrlo rijetko | Vrlo rijetko | Vrlo rijetko |
| | Gastritis | - | - | Vrlo rijetko |
| Poremećaji jetre i žuči | Hepatitis (vidjeti dio 4.4) | Vrlo rijetko | Nepoznato | Vrlo rijetko |
| | Žutica | - | - | Vrlo rijetko |
| | Poremećena funkcije jetre | - | Vrlo rijetko | - |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Pruritus | Često | - | Manje često |
| | Osip | Često | - | Manje često |
| | Makulopapulozni osip | - | Često | - |

| | | | | |
|---|---|--------------|-----------------------------|--------------|
| | Urtikarija (vidjeti dio 4.4) | Manje često | Vrlo rijetko | Manje često |
| | Angioedem (vidjeti dio 4.4) | Manje često | Vrlo rijetko | Vrlo rijetko |
| | Alopecija | - | - | Manje često |
| | Purpura | - | Manje često | Manje često |
| | Promjene boje kože | - | - | Manje često |
| | Hiperhidroza | Manje često | - | Manje često |
| | Egzantem | - | - | Manje često |
| | Reakcija fotoosjetljivosti | Manje često* | Nepoznato (vidjeti dio 4.4) | Vrlo rijetko |
| | Pogoršanje psorijaze | Rijetko | - | - |
| | Pemfigoid | Manje često* | - | - |
| | Multiformni eritem | Vrlo rijetko | - | Vrlo rijetko |
| | Stevens-Johnsonov sindrom | - | Vrlo rijetko | Vrlo rijetko |
| | Eksfolijativni dermatitis | - | - | Vrlo rijetko |
| | Toksična epidermalna nekroliza | - | Vrlo rijetko | Nepoznato |
| | Quinckeov edem | - | - | Vrlo rijetko |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Spazam u mišićima | Često | Nepoznato | Često |
| | Oticanje gležnjeva | - | - | Često |
| | Artralgija | Manje često* | - | Manje često |
| | Slabost mišića | - | Nepoznato | - |
| | Mijalgija | Manje često* | Nepoznato | Manje često |
| | Rabdomioliza | - | Nepoznato | - |
| | Bolovi u leđima | - | - | Manje često |
| | Moguće pogoršanje postojećeg sistemskog eritemskog lupusa | - | Nepoznato | - |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Poremećaji mokrenja | - | - | Manje često |
| | Noćno mokrenje | - | - | Manje često |
| | Polakiurija | - | - | Manje često |
| | Anurija/oligurija | Rijetko | - | - |
| | Akutno zatajenje bubrega | Rijetko | - | - |
| | Zatajivanje bubrega | Manje često | Vrlo rijetko | - |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Eretilna disfunkcija | Manje često | Manje često | Manje često |
| | Ginekomastija | - | - | Manje često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Astenija | Često | - | Često |
| | Umor | - | Rijetko | Često |
| | Edem | - | - | Vrlo često |
| | Bolovi u prsima | Manje često* | - | Manje često |
| | Bol | - | - | Manje često |
| | Slabost | Manje često* | - | Manje često |
| | Periferni edem | Manje često* | - | - |
| | Pireksija | Manje često* | - | - |
| Pretrage | Povećanje tjelesne težine | - | - | Manje često |
| | Smanjenje tjelesne težine | - | - | Manje često |
| | Porast vrijednosti ureje u krvi | Manje često* | - | - |
| | Porast vrijednosti kreatinina u krvi | Manje često* | - | - |
| | Porast vrijednosti bilirubina u krvi | Rijetko | - | - |
| | Povećanje razine enzima jetre | Rijetko | Nepoznato | Vrlo rijetko |
| | Smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4) | Vrlo rijetko | - | - |

| | | | | |
|--|---|--------------|-----------|---|
| | Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) | - | Nepoznato | - |
| | Povišene razine glukoze u krvi | - | Nepoznato | - |
| | Povišene razine mokraćne kiseline u krvi | - | Nepoznato | - |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | Padovi | Manje često* | - | - |

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za štetne događaje otkrivene iz spontanih prijava

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l u 10 % bolesnika i < 3,2 mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l u 25 % bolesnika i < 3,2 mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju s fiksnom kombinacijom perindoprila/indapamida/amlodipina u ljudi.

Za kombinaciju perindoprila i indapamida:

Simptomi

Najčešća nuspojava kod predoziranja je hipotenzija, koju ponekad prati mučnina, povraćanje, grčevi, omaglica, pospanost, mentalna konfuzija, oligurija koja može napredovati u anuriju (zbog hipovolemije). Može doći do poremećaja vode i elektrolita (niska razina natrija, niska razina kalija).

Liječenje

Prve mjere koje se moraju poduzeti sastoje se od brzog eliminiranja progutanog lijeka ispiranjem želuca i/ili primjenom aktivnog ugljena, a zatim od nadoknade tekućine i elektrolita u specijaliziranom centru dok se ne vrte u normalu.

Ako se razvije izrazita hipotenzija, bolesnika treba postaviti u ležeći položaj sa spuštrenom glavom. Ako je potrebno, može se intravenski dati fiziološka otopina ili primijeniti neka druga mjera za povećanje volumena.

Perindoprilat, djelatni oblik perindoprila, moguće je dijalizirati (vidjeti dio 5.2).

Za amlodipin:

Ograničeni su podaci o namjernom predoziranju amlodipinom.

Simptomi

Postojeći podaci sugeriraju da bi opsežno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i posljedično refleksnu tahikardiju. Zabilježeni su slučajevi značajne i vjerojatno prolongirane sustavne hipotenzije koji su doveli do šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedica predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i

zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu uključujući učestalo nadziranje srčane i respiratorne funkcije, elevaciju ekstremiteta, kao i nadzor cirkulirajućeg volumena i volumena izlučenog urina.

Primjena vazokonstriktora, ako nije kontraindicirana, može pomoći u očuvanju krvožilnog tonusa i krvnog tlaka. Intravensko davanje kalcijevog glukonata može biti korisno za poništavanje učinka blokade kalcijevih kanala.

U pojedinim slučajevima je u liječenju predoziranja korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca upotreba medicinskog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina u dozi od 10 mg usporava njegovu apsorpciju.

S obzirom da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će dijaliza biti korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori, kombinacije. ACE inhibitori, blokatori kalcijevih kanala i diuretici. ATK oznaka: C09BX01

Fiksna kombinacija perindoprila/indapamida/amlodipina je kombinacija triju antihipertenzivnih lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika s hipertenzijom. Sol perindoprilarginin je inhibitor angiotenzin konvertaze, indapamid, klorosulfamoilni diuretik, a amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske skupine.

Farmakološka svojstva fiksne kombinacije perindoprila/indapamida/amlodipina izvedena su iz onih od svake komponente zasebno. Dodatno, kombinacija perindoprila i indapamida daje dodatno sinergistički antihipertenzivni učinak obiju komponenta.

Mehanizam djelovanja

Perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertaze (ACE inhibitor) koji konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, tvar za vazokonstrikciju; nadalje, enzim stimulira izlučivanje aldosterona iz adrenalnog korteksa te stimulira raspadanje bradikininina, tvari s vazodilatacijskim djelovanjem, u inaktivne heptapeptide.

Ovo rezultira:

- smanjenjem izlučivanja aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi jer aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora s prvenstvenim djelovanjem na vaskularni sustav u mišiću i bubregu, bez popratnog zadržavanja soli i vode ili refleksne tahikardije, kod kroničnog liječenja.

Antihipertenzivni učinak perindoprila postoji također u bolesnika s niskom i normalnom koncentracijom renina.

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

Perindopril smanjuje rad srca:

- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje volumnog opterećenja,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora: smanjenje tlačnog opterećenja.

Ispitivanja provedena u bolesnika s insuficijencijom srca pokazala su:

- smanjenje tlakova punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Poboljšanje je zapaženo i u testu opterećenja.

Indapamid:

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan skupini tiazidnih diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. On povećava izlučivanje natrija i klorida u urin i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Amlodipin:

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Perindopril/indapamid:

U hipertenzivnih bolesnika bez obzira na dob, kombinacija perindopрила/indapamida pokazuje antihipertenzivni učinak ovisan o dozi na dijastolički i sistolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju. Kliničkim je ispitivanjima utvrđeno da istodobna primjena perindopрила i indapamida izaziva sinergistički antihipertenzivni učinak u odnosu na primjenu svakog lijeka u monoterapiji.

Perindopril:

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj do umjerenoj ili teškoj. Snižava sistolički i dijastolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju.

Antihipertenzivna aktivnost nakon pojedinačne doze maksimalna je između 4 i 6 sati i održava se preko 24 sata.

Na kraju 24-satnog razdoblja postoji visoki stupanj rezidualne blokade konvertaze angiotenzina od oko 80%.

U bolesnika koji reagiraju na liječenje normalizacija arterijskog tlaka postiže se tijekom prvoga mjeseca i održava bez tahifilaksije.

Ustezanje liječenja nema povratni (rebound) učinak na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, ispravlja histomorfometričke promjene u otpornim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije lijeve klijetke.

U slučaju potrebe dodatak tiazidnog diuretika djeluje aditivno sinergistički.

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

Indapamid:

Indapamid u monoterapiji ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj se učinak javlja kod doza pri kojima je diuretički učinak minimalan.

Njegov je antihipertenzivni učinak proporcionalan poboljšanju rastezljivosti arterija i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog žilnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Kad se prekorači doza tiazidnog ili tiazidima srodnog diuretika, antihipertenzivni učinak se dalje ne povećava, ali se pojačavaju nuspojave. Ako liječenje nije učinkovito, ne treba povećavati dozu.

Osim toga, dokazano je da indapamid u hipertenzivnih bolesnika kratkoročno, srednjoročno ni dugoročno:

- nema učinak na metabolizam masti: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola,
- nema učinak na metabolizam ugljikohidrata, čak ni u dijabetičkih bolesnika s hipertenzijom.

Amlodipin:

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje) protiv kojeg srce pumpa krv. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, opterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.

Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipertenzijom.

Amlodipin nije povezan s nikakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci fiksne kombinacije perindopрила/indapamida/amlodipina na morbiditet i mortalitet nisu istraženi.

Perindopril/indapamid:

PICXEL, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje utvrdilo je na ehokardiografiji učinak kombinacije perindopрила/indapamida na LVH (hipertrofija lijevog ventrikula) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U PICXEL, hipertenzivni bolesnici s LVH (definiran kao maseni indeks lijevog ventrikula (LVMI) > 120 g/m² u muškaraca i > 100 g/m² u žena) bili su randomizirani za perindopril-tert-butilamin od 2 mg (ekvivalentan 2,5 mg perindoprilargininu)/indapamid 0,625 mg ili za enalapril 10 mg jednom dnevno za liječenje tijekom jedne godine. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog tlaka, do 8 mg perindopril-tert-butilamina (ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo je 34% ispitanika ostalo na terapiji s 2 mg perindopril-tert-butilaminom (ekvivalentno 2,5 mg perindoprilarginina)/indapamid 0,625 mg (u odnosu na 20% s 10 mg enalapрила).

Na kraju liječenja, LVMI se značajno više smanjio u skupini liječenoj perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m²) nego u skupini liječenoj enalaprilom (-1,1 g/m²) u cijeloj randomiziranoj populaciji bolesnika. Razlika između skupina u promjeni LVMI bila je -8,3 (95% CI [-11,5; -5,0], p<0,0001).

Bolji učinak na LVMI postignut je s višim dozama perindopрила/indapamida od perindopрила/indapamida 2,5 mg/0,625 mg i perindopрила/indapamida 5 mg/1,25 mg.

Vežano za vrijednosti krvnog tlaka, procijenjena razlika srednje vrijednosti između skupina bila je -5,8 mmHg (95% CI [-7,9; -3,7], p<0,0001) za sistolički tlak te -2,3 (95% CI [-3,6; -0,9], p=0,0004) za dijastolički tlak sa prednošću kombinacije perindopрил/indapamid.

ADVANCE, multicentrično, međunarodno, randomizirano, 2x2 faktorijalno ispitivanje, imalo je za cilj odrediti korist sniženja krvnog tlaka s fiksnom kombinacijom perindopрил/indapamid u usporedbi s placebom koji je nadodan na postojeću standardnu terapiju (dvostruko slijepa usporedba) kao i usporediti intenzivirano liječenje razine glukoze (ciljni HbA1c 6,5% ili manje) temeljeno na liječenju gliklazidom MR u usporedbi sa standardnim liječenjem razine glukoze (PROBE [*Prospective*

Randomised Open study with Blinded Evaluation] - prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje s maskiranom evaluacijom) na velike makrovaskularne i mikrovaskularne događaje u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

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

Sveukupno, bilo je uključeno ukupno 11 140 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (srednje vrijednosti: dob 66 godina, ITM 28 kg/m², trajanje šećerne bolesti 8 godina, HbA1c 7,5%, SKT/DKT 145/81 mmHg). 83% uključenih bolesnika imalo je hipertenziju, 32% je imalo u povijesti makrovaskularne, a 10% mikrovaskularne bolesti, dok je 27% imalo mikroalbuminuriju. Primjena istodobne terapije obuhvatila je lijekove za snižavanje krvnog tlaka (75%), lijekove za snižavanje lipida (35%, većinom statini 28%), acetilsalicilatnu kiselinu ili druge antitrombotike (47%).

Nakon 6 tjedana otvorenog perioda uključivanja u kojem su bolesnici primali perindopril/indapamid i uobičajen lijek za kontrolu razine glukoze, ispitanici su randomizirani ili za nastavak liječenja s placebom (n=5571) ili za nastavak liječenja kombinacijom perindopril/indapamid (n=5569).

Nakon prosječnog vremena praćenja od 4,3 godine, liječenje s kombinacijom perindopril/indapamid rezultiralo je značajnim smanjenjem relativnog rizika primarnog ishoda za 9% (95% CI [0,828; 0,996], p=0,041).

Ova korist je vođena značajnim smanjenjem relativnog rizika ukupne smrtnosti za 14% (95% CI [0,75; 0,98], p=0,025), kardiovaskularne smrti za 18% (95% CI [0,68; 0,98], p=0,027), te ukupnih bubrežnih događaja (95% CI [0,74; 0,86], p<0,001) u grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid u usporedbi s placebom.

U podgrupi bolesnika s hipertenzijom relativni rizik kombiniranih makrovaskularnih i mikrovaskularnih događaja smanjen je za 9% (95% CI [0,82; 1,00], p=0,052) u grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid u usporedbi s placebom.

Također je u grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid u usporedbi s placebom značajno smanjen relativni rizik ukupne smrtnosti za 16% (95% CI [0,73; 0,97], p=0,019), kardiovaskularne smrti za 20% (95% CI [0,66; 0,97], p=0,023) ukupnih bubrežnih događaja za 20% (95% CI [0,73; 0,87], p<0,001).

Koristi zabilježene zbog primjene lijekova za sniženje krvnog tlaka su neovisne od onih primijećenih zbog intenzivne kontrole razine 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 usporedbe novijih lijekova: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi 12,5-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom, starijih od 55 godina, koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), aktivno pušenje (21,9%). Primarna mjera ishoda bila je sastavljena od 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 klortalidonu: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajivanja srca (komponenta udruženog kardiovaskularnog cilja ispitivanja), bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom grupom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52], p<0,001)). Ipak, nije bilo značajnije razlike u smrtnosti zbog svih uzoraka između amlodipinske i klortalidonske skupine. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02], p=0,20).

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans*

Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom.

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni fiksne kombinacije perindoprila/indapamida/amlodipina u djece.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Articel Trio u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Fiksna kombinacija perindoprila/indapamida/amlodipina:

Istodobna primjena perindopril/indapamida i amlodipina ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u odnosu na njihovu odvojenu primjenu.

Perindopril:

Apsorpcija i bioraspoloživost

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže unutar 1 sata (perindopril je prolijek, a perindoprilat aktivni metabolit). Poluvrijeme eliminacije perindoprila iz plazme iznosi 1 sat. Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindoprilarginin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi ujutro prije jela.

Distribucija

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

Biotransformacija

Perindopril je prolijek. 27% ukupne količine primijenjenog perindoprila dospijeva u krvotok u obliku aktivnog metabolita, perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji nisu aktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira u urin, a poluvrijeme eliminacije nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje dinamičke ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

Dokazana je linearna povezanost između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi..

Posebne populacije

- *Starije osobe:* Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.
- *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega:* U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjno je prilagođavanje doze ovisno o stupnju oštećenja (klirens kreatinina).
- *U slučaju dijalize:* klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.
- *U bolesnika sa cirozom:* Farmakokinetika perindoprila je promijenjena, jetreni klirens prolijeva je prepolovljen. No, količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te stoga dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4).

Indapamid:

Apsorpcija

Indapamid se brzo i u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava.

Vršna koncentracija u plazmi u ljudi postiže se približno jedan sat nakon peroralne primjene lijeka.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi 79%.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je između 14 i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovljena primjena ne dovodi do nakupljanja.

Izlučuje se prvenstveno putem urina (70% doze) i stolice (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Amlodipin:

Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon peroralne primjene terapijske doze, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Volumen raspodjele iznosi otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano uz proteine plazme.

Biotransformacija

Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u inaktivne metabolite, dok se 10% djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem urina.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom 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 se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a to

uzrokuje povećanje AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme eliminacije. Zabilježeno povećanje AUC i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je prema očekivanju za dob ispitivane skupine bolesnika.

- Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre: Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci koji se odnose na primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju snižen klirens amlodipina, što rezultira produljenim poluvremenom eliminacije i porastom AUC od približno 40-60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril:

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljani organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Nije uočena mutagenost u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Ispitivanja reproduksijske toksičnosti (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu uputila ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No, pokazalo se da su inhibitori angiotenzin konvertaze, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u glodavaca i kunića: uočena su oštećenja u bubregu i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti u štakora ni u miševa.

Indapamid:

Najveće doze koje su peroralno davane životinjama raznih vrsta (40 do 8000 puta veće od terapijskih doza) pokazale su pojačano diuretsko djelovanje indapamida. Glavni simptomi trovanja u ispitivanjima akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učincima indapamida, npr. javila se bradipneja i periferna vazodilatacija. Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima.

Ispitivanja reproduksijske toksičnosti nisu pokazale nikakav embriotoksični ili teratogeni učinak u štakora, miševa i kunića.

Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Perindopril/indapamid:

Kombinacija perindopril/indapamid ima lagano povećanu toksičnost u odnosu na njegove pojedinačne komponente. Čini se da u štakora nisu pojačani učinci na bubregu. Međutim, kombinacija lijekova stvara gastrointestinalnu toksičnost kod psa, a toksičan učinak na majku povećava se kod štakora (u usporedbi s perindoprilom).

No, ove su nuspojave zabilježene pri dozama koje su mnogo veće od primjenjivanih terapijskih doza. Nekliničkim ispitivanjima perindopriila i indapamida pojedinačno nije uočen genotoksični, kancerogeni ili teratogeni potencijal.

Amlodipin:

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su odgođeno vrijeme okota, produljen porod kao i smanjenje broja preživjelih mladunaca pri dozama otprilike 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg.

Nije bilo učinka na plodnost štakora tretiranih s amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) s dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg, izračun na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima, mužjaci su tretirani s amlodipinbesilatom tijekom 30 dana dozom koja je usporediva s ljuskom dozom, izračun na bazi mg/kg, rezultati su pokazali smanjenje koncentracije folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona, smanjenje gustoće sperme, kao i smanjenje broja zrelih spermija i Sertolijevih stanica. Ispitivanje na štakorima i miševima koji su tretirani s amlodipinom u hrani tijekom 2 godine, čije su koncentracije izračunate da osiguraju dnevnu dozu od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazala karcinogenost. Najviša je doza (za miševe slična, te za štakora 2 puta veća od maksimalne preporučene terapijske doze od 10 mg na bazi mg/m²) bila blizu maksimalne podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

* Bazirano na težini bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
kalcijev karbonat
škrob, prethodno geliran
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

[5 mg/1,25 mg/5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg]

Film ovojnica:

makrogolpoli(vinilni alkohol), kopolimer, graftirani
talk
titanijev dioksid (E171)
glicerolkaprilokaprat (vrsta I)
poli(vinilni alkohol)

[5 mg/1,25 mg/10 mg i 10 mg/2,5 mg/5 mg]

Film ovojnica:

makrogolpoli(vinilni alkohol), kopolimer, graftirani
talk
titanijev dioksid (E171)
glicerolkaprilokaprat (vrsta I)
poli(vinilni alkohol)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PE-Al blisteri s integriranim slojem sredstva za sušenje, koji sadrže 10, 30, 90 i 100 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Articel Trio 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete: HR-H-189997725
Articel Trio 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-654669895
Articel Trio 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete: HR-H-666814728
Articel Trio 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-369219830

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23. kolovoza 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/