SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pallorin® Combo, 5 mg/1,25 mg/5 mg, film tablete
Pallorin® Combo, 5 mg/1,25 mg/10 mg, film tablete
Pallorin® Combo, 10 mg/2,5 mg/5 mg, film tablete
Pallorin® Combo, 10 mg/2,5 mg/10 mg, film tablete

INN: perindopril/indapamid/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/5 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila), 1,25 mg indapamida i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila), 1,25 mg indapamida i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/5 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,790 mg perindoprila), 2,5 mg indapamida i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,790 mg perindoprila), 2,5 mg indapamida i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/5 mg, film tablete
Bela, duguljasta film tableta sa utisnutom oznakom „TEV“ sa jedne strane i „2“ sa druge strane tablete, dimenzije (približno): 12,3 x 6,5 mm.

Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/10 mg, film tablete
Svetlobež, okrugla film tableta sa utisnutom oznakom „TEV“ sa jedne strane i „3“ sa druge strane tablete, dimenzije (približno): 9 mm.

Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/5 mg, film tablete
Svetlobež, duguljasta film sa utisnutom oznakom „TEV“ sa jedne strane i „4“ sa druge strane tablete, tableta, dimenzije (približno): 12,3 x 6,5 mm.

Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/10 mg, film tablete
Bela, okrugla film tableta sa utisnutom oznakom „TEV“ sa jedne strane i „5“ sa druge strane tablete, dimenzije (približno): 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Pallorin Combo je indikovan za lečenje esencijalne hipertenzije, kao supstituciona terapija kod pacijenata čiji je krvni pritisak kontrolisan primenom kombinacije perindopril/indapamid i amlodipin, uzetim istovremeno i u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna film tableta leka Pallorin Combo dnevno kao pojedinačna doza. Najbolje je uzeti ujutru, pre doručka.

Kombinacija fiksnih doza nije pogodna kao inicijalna terapija.
Ukoliko je potrebno izmeniti doziranje, titriranje bi trebalo izvršiti individualnim komponentama.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3 i 4.4)
Terapija je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min).
Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 mL/min) kontraindikovana je primena leka Pallorin Combo u dozama od 10 mg/2,5 mg/5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg. Preporučuje se da se prvo započne terapija sa odgovarajućom dozom slobodnih komponenata kombinacije.
Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje čestu kontrolu kreatinina i kalijuma.
Istovremena upotreba perindoprila sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2)
Kod teškog oštećenja funkcije jetre, lek Pallorin Combo je kontraindikovan.
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, lek Pallorin Combo treba davati uz oprez s obzirom na to da nema preporuka za doziranje amlodipina kod ovih pacijenata.

Starije osobe (videti odeljak 4.4)
Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).
Stariji pacijenti mogu biti lečeni lekom Pallorin Combo u skladu sa njihovom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Pallorin Combo kod dece i adolescenata nije utvrđena. Podaci nisu raspoloživi.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance, druge sulfonamide, derivate dihidropiridina, neki drugi ACE inhibitor ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Pacijenti na dijalizi;
- Pacijenti sa nelečenom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom;

- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min);
- Umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 60 mL/min) za doze leka Pallorin Combo koje sadrže kombinaciju perindoprila i indapamida u dozama od 10 mg/2,5 mg (odnosno lek Pallorin Combo 10 mg/2,5 mg/5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg);
- Anamnestički podaci o angioedemu (*Qiuncke*-ov edem) povezanim sa prethodnom primenom ACE inhibitora (videti odeljak 4.4);
- Hereditarni/idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Hepatična encefalopatija;
- Teško oštećenje funkcije jetre;
- Hipokalemija;
- Teška hipotenzija;
- Šok, uključujući i kardiogeni šok;
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena);
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon preživljenog akutnog infarkta miokarda;
- Istovremena primena leka Pallorin Combo sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.5 i 5.1),
- Istovremena primena sa terapijom sakubitril/valsartanom. Primena leka Pallorin Combo se ne sme započeti ranije od 36 sati nakon uzimanja poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- Značajna bilateralna stenoza arterija bubrega ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente, a navedena u nastavku su primenjiva na lek Pallorin Combo kao fiksnu kombinaciju.

Posebna upozorenja

Litijum:
Upotreba litijuma sa kombinacijom perindoprila i indapamida obično se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):
Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se sprovoditi samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Lekovi koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so koji sadrže kalijum:
Kombinacija perindoprila i lekova koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili zamena za so koje sadrže kalijum se generalno ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:
Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabeležene kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih faktora koji

mogu dovesti do komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenim vaskularnim oboljenjima, na terapiji imunosupresivima, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih faktora koji mogu da dovedu do komplikacija, posebno ukoliko već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu odgovorile na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril koristi kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima treba preporučiti da prijave svaki znak infekcije (npr. zapaljenje grla, povišenu telesnu temperaturu) (videti odeljak 4.8).

Renovaskularna hipertenzija
Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog bubrega u funkciji leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji dodatno doprinosi ovome. Gubitak funkcije bubrega se može javiti i samo sa manjim promenama u serumskom kreatininu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Hipersenzitivnost/angioedem
Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko prijavljivan kod pacijenata koji su primali inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući perindopril. Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme u toku lečenja. U ovim slučajevima terapija perindoprilom se momentalno prekida i pacijent mora biti praćen sve dok se simptomi ne povuku. U slučajevima kada edem zahvati samo lice i usne, otok se generalno povlači bez terapije, mada se antihistaminici mogu primeniti za ublažavanje simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. U slučaju kada su otokom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks može doći do opstrukcije disajnih puteva, pa brzo treba primeniti odgovarajuću terapiju koja može uključivati supkutano primenjen rastvor adrenalina 1:1000 (0,3 mL do 0,5 mL) i/ili mere za oslobađanje disajnih puteva.

Prijavljeno je da je mogućnost nastanka angioedema kod pacijenata crne rase češća u odnosu na populaciju koja nije crne rase, koja uzima ACE inhibitore.

Pacijenti sa angioedemom u istoriji bolesti koji nije povezan sa uzimanjem ACE inhibitora, imaju povećan rizik za pojavu angioedema ukoliko su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Retko je prijavljivan intestinalni angioedem kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Pacijenti simptome opisuju kao bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); ponekad se javlja bez oticanja lica i sa normalnim vrednostima C-1 esteraze. Angioedem je dijagnostikovan procedurama koje uključuju CT ili ultrazvuk abdomena ili pri operativnom zahvatu, a simptomi se povlače po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji prijavljuju bol u abdomenu a pritom su na terapiji ACE inhibitorima.

Kombinacija perindoprila sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana usled povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.3). Terapija kombinacijom sakubitril/valsartan se ne sme uključivati dok se ne navrši 36 sati od uzimanja poslednje doze perindoprila. Ukoliko se terapija sakubitril/valsartanom prekine, terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navrši 36 sati od poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa NEP inhibitorima (npr. racekadotril), mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik od nastanka angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5). Prema tome, potrebna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus,

everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima.

Anafilaktoidna reakcija tokom desenzibilizacije:
Bilo je izolovanih izveštaja o pacijentima koji su imali životno ugrožavajuću anafilaktoidnu reakciju dok su primali ACE inhibitore, i to tokom terapije desenzibilizacije otrovom opnokrilaca (pčela, osa). ACE inhibitore treba sa oprezom primenjivati kod alergičnih pacijenata koji su bili podvrgnuti desenzibiliizaciji, kao i kod onih koji su trenutno na imunoterapiji otrovima. Međutim, ove reakcije se mogu sprečiti privremenim ukidanjem ACE inhibitora najmanje 24 h pre postupka desenzibilizacije kod pacijenata kojima je potrebna i terapija ACE inhibitorima i desenzibilacija.

Anafilaktoidna reakcija tokom LDL afereze
Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, retko se javljaju životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije prilikom afereze lipoproteina male gustine (LDL) dekstran sulfatom. Ove reakcije se izbegavaju privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi
Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na hemodijalizi membranama visoke propustljivosti (npr. AN 69®) uz istovremenu upotrebu ACE inhibitora. Kod ovih pacijenata treba uzeti u obzir korišćenje drugog tipa dijaliznih membrana ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Primarni aldosteronizam
Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno ne reaguju na antihipertenzivne lekove koji deluju putem inhibicije renin-angiotenzin sistema. Zbog toga se ne preporučuje primena ovog leka.

Trudnoća
Upotreba ACE inhibitora se ne sme započeti u toku trudnoće. Ukoliko se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću bi trebalo da pređu na drugu terapiju antihipertenzivima koji imaju utvrđen bezbednosni profil u trudnoći. Terapija ACE inhibitorima se ukida odmah po otkrivanju trudnoće, i ukoliko je neophodno, započinje sa drugom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Hepatična encefalopatija
Kada je funkcija jetre oštećena, tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu izazvati hepatičnu encefalopatiju koja može progredirati do hepatične kome, naročito u slučajevima disbalansa elektrolita. U tom slučaju, primena diuretika se mora momentalno prekinuti.

Fotosenzitivnost
Slučajevi fotosenzitivnosti su prijavljivani kod pacijenata koji su uzimali tiazide i tiazidima-slične diuretike (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojavi reakcija fotosenzitivnosti u toku terapije, terapiju treba prekinuti. Ukoliko je neophodno ponovo započeti primenu diuretika, potrebno je zaštititi izložene delove kože od sunčeve svetlosti ili veštačkog UVA zračenja.

Posebne predostrožnosti za primenu

Funkcija bubrega
- U slučajevima teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), terapija je kontraindikovana.
- Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min) kontraindikovana je primena leka Pallorin Combo koji sadrži kombinaciju perindoprila i indapamida u dozama od 10 mg/2,5 mg (odnosno lek Pallorin Combo u dozama od 10 mg/2,5 mg/5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg). Kod izvesnog broja pacijenata sa hipertenzijom, bez prethodno postojećih jasnih lezija bubrega, a kod kojih analize krvi pokažu funkcionalnu insuficijenciju

bubrega, treba prekinuti sa terapijom i eventualno je početi ponovo ili sa manjom dozom ili samo sa jednom aktivnom supstancom.

Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje bi trebalo da uključi čestu kontrolu koncentracije kalijuma i kreatinina, dve nedelje nakon početka terapije, a zatim svaka 2 meseca tokom stabilnog terapijskog perioda. Insuficijencija bubrega je uglavnom zabeležena kod pacijenata sa teškom srčanom ili bubrežnom insuficijencijom, uključujući stenozu bubrežne arterije.

Upotreba ovog leka se ne preporučuje kod bilateralne stenoze bubrežnih arterija, kao i kod pacijenata sa stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji.

- Rizik od arterijske hipotenzije i/ili insuficijencije bubrega (u slučaju srčane insuficijencije, gubitka vode i elektrolita itd.): značajna stimulacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema tokom primene perindoprila je posebno zapažena za vreme izraženog gubitka vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrijuma ili produžena terapija diureticima) kod pacijenata čiji je krvni pritisak inicijalno bio nizak, u slučaju stenoze bubrežne arterije, kongestivne insuficijencije srca ili ciroze sa edemima i ascitesom.

  Blokiranje ovog sistema inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, tako može izazvati, posebno u vreme prve primene i tokom prve dve nedelje terapije, iznenadni pad vrednosti krvnog pritiska i/ili povećanje koncentracije kreatinina u plazmi, pokazujući funkcionalnu insuficijenciju bubrega. Povremeno, mada retko, ovo može biti akutno i sa promenljivim vremenom nastanka. U ovakvim slučajevima, terapiju treba započeti manjim dozama i postepeno ih povećavati. Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom ishemijskom bolešću, značajan pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog insulta.
- Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidima u potpunosti su efektivni jedino kada je funkcija bubrega očuvana ili blago oštećena (koncentracija kreatinina manja od približno 25 mg/L, odnosno 220 mikromola/L za odrasle).

  Kod starijih pacijenata koncentraciju kreatinina u plazmi treba da bude usklađena tako da se uzme u obzir životna dob, telesna masa i pol pacijenta.

  Hipovolemija, koja je posledica gubitka vode i natrijuma izazvanih diureticima, na početku terapije izaziva smanjenje glomerularne filtracije. Rezultat može biti povećanje koncentracije uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna insuficijencija bubrega nema neželjene posledice kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeće oštećenje funkcije bubrega.
- Pacijenti sa insuficijencijom bubrega mogu uzimati amlodipin u uobičajenim dozama. Promene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu dovedene u vezu sa stepenom insuficijencije bubrega.
- Dejstvo leka Pallorin Combo nije testirano kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doze leka Pallorin Combo treba da budu jednake onima u kojima bi pojedinačne komponente bile uzimane odvojeno.

<u>Hipotenzija i gubitak vode i natrijuma</u>

- Postoji rizik od iznenadne hipotenzije u prisustvu prethodnog smanjenja koncentracije natrijuma u krvi (uglavnom kod osoba sa stenozom renalne arterije). Iz tog razloga treba ispitati sve potencijalne uzroke nastanka elektrolitnog disbalansa i dehidratacije, koji mogu nastati kao posledica postojeće dijareje ili povraćanja. Kod takvih pacijenata treba redovno pratiti koncentraciju elektrolita u plazmi.

  Značajna hipotenzija može zahtevati intravensku infuziju izotoničnog fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak lečenja. Posle uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, terapija se može ponovo započeti, ili smanjenom dozom ili samo sa jednom aktivnom supstancom.
- Smanjenje koncentracije natrijuma može biti asimptomatsko u početku, pa je zato neophodno redovno ispitivanje. Ispitivanje bi trebalo češće obavljati kod starijih i kod pacijenata sa cirozom (videti odeljke 4.8 i 4.9).
- Svaka terapija diureticima može izazivati hiponatremiju, ponekad sa veoma ozbiljnim posledicama. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: učestalost i stepen ovog dejstva su mali.

Koncentracije kalijuma:

- Kombinacija indapamida sa perindoprilom i amlodipinom ne sprečava pojavu hipokalemije, posebno kod pacijenata sa dijabetesom ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Kao sa bilo kojim antihipertenzivnim lekom koji sadrži diuretik, treba sprovoditi redovnu kontrolu koncentracije kalijuma u plazmi.
- Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, uočena je povećana koncentracija kalijuma u serumu. ACE inhibitori mogu prouzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovo dejstvo nije značajno kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Faktori rizika koji dovode do hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, starosnu dob (preko 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplemente kalijuma ili zamene za so koji sadrže kalijum. Rizik je povećan i kod onih pacijenata koji uzimaju lekove koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol – poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol), naročito antagoniste aldosterona i blokatore angiotenzinskih receptora. Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili soli koje sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može prouzrokovati ozbiljne, ponekad sa smrtnim ishodom aritmije. Diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora treba primenjivati oprezno kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore, uz praćenje koncentracije kalijuma u serumu i funkciju bubrega. Ukoliko je istovremena upotreba prethodno navedenih lekova neophodna, treba je sprovoditi uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).
- Smanjenje koncentracije kalijuma sa hipokalemijom je veliki rizik kod upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidima. Hipokalemija može dovesti do poremećaja mišića. Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize, uglavnom povezane sa ozbiljnom hipokalemijom. Rizik od smanjenja koncentracije kalijuma (< 3,4 mmol/L) treba sprečiti u nekim visoko rizičnim populacijama, kao što su stariji i/ili slabo uhranjeni pacijenti, bez obzira na to da li uzimaju više lekova ili ne, pacijenti sa cirozom praćenom edemom i ascitesom, kao i pacijenti sa koronarnom bolešću i pacijenti sa insuficijencijom srca.

  U ovim slučajevima hipokalemija povećava kardiotoksičnost srčanih glikozida i rizik od poremećaja srčanog ritma.

  Pacijenti kod kojih je prisutan produžen QT interval takođe podležu riziku, bez obzira na to da li je uzrok kongenitalni ili jatrogeni. Hipokalemija, kao i bradikardija, deluju kao faktori koji pospešuju nastanak teških poremećaja ritma, posebno pojavu *torsade de pointes*, koji mogu dovesti do smrtnog ishoda.

  U svim slučajevima je neophodno češće kontrolisanje koncentracije kalijuma. Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi treba uraditi u prvoj nedelji terapije. Ukoliko su zabeležene male koncentracije kalijuma, neophodno ih je korigovati. Hipokalemija povezana sa niskom koncentracijom magnezijuma može biti otporna na lečenje dok se ne koriguje koncentracija magnezijuma u serumu.

Koncentracija kalcijuma

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i dovesti do blagog i prolaznog povećanja koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može biti povezano sa nedijagnostikovanim hiperparatireoidizmom. U ovim slučajevima terapija se prekida do ispitivanja paratiroidne funkcije (videti odeljak 4.8).

Koncentracija magnezijuma u plazmi

Dokazano je da tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezijuma urinom, što može dovesti do hipomagnezemije (vidite odeljke 4.5 i 4.8).

Renovaskularna hipertenzija

Terapija za renovaskularnu hipertenziju je hirurška revaskularizacija. Ipak, ACE inhibitori mogu biti korisni kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzjom koji čekaju korektivnu hiruršku intervenciju ili kod pacijenata kod kojih hirurška intervencija nije moguća.
Ako je lek Pallorin Combo propisan pacijentu sa potvrđenom ili suspektnom stenozom bubrežne arterije, terapiju bi trebalo započeti u bolničkim uslovima sa malom dozom, dok bi funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma trebalo pratiti, jer se kod nekih pacijenata može razviti funkcionalna insuficijencija bubrega koja je reverzibilna kada se terapija obustavi.

Kašalj
Tokom primene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima zabeleženi su slučajevi pojave suvog kašlja. On je karakterističan po svojoj upornosti i po tome što nestaje kada se prestane sa terapijom. Treba uzeti u obzir jatrogenu etiologiju u slučaju pojave ovog simptoma. Ukoliko ipak postoji razlog za propisivanje inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, nastavak terapije može biti razmotren.

Ateroskleroza
Rizik od pojave hipotenzije postoji kod svih pacijenata, ali bi posebno trebalo obratiti pažnju na pacijente sa ishemijskom bolešću srca ili insuficijencijom cerebralne cirkulacije i započeti terapiju manjim dozama.

Hipertenzivna kriza
Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Srčana insuficijencija/teška srčana insuficijencija:
Pacijenti sa srčanom insuficijencijom se moraju oprezno lečiti.
U dugotrajnoj, placebom kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca (III i IV stepen prema NYHA klasifikaciji) učestalost pojave plućnog edema je bila viša u grupi koja je primala amlodipin nego u grupi koja je primala placebo. Blokatore kalcijumovih kanala, uključujući amlodipin, treba davati sa oprezom kod pacijenta sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja i mortaliteta. Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen), terapiju bi trebalo započeti pod medicinskim nadzorom i to sa smanjenom početnom dozom. Kod hipertenzivnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom, ne bi trebalo obustavljati terapiju beta-blokatorima, već samo dodati ACE inhibitor terapiji beta-blokatorom.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija:
ACE inhibitore treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa opstrukcijom izlaznog trakta leve komore.

Pacijenti sa dijabetesom:
Kod pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetes melitusom (spontana tendencija za povećanje koncentracije kalijuma), terapiju bi trebalo započeti manjim inicijalnim dozama i pod medicinskim nadzorom. U toku prvog meseca terapije ACE inhibitorima kod pacijenata sa dijabetesom lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom, trebalo bi redovno pratiti koncentraciju glukoze u krvi. Praćenje koncentracije glukoze u krvi je značajno za pacijente sa dijabetesom, posebno kada je niska koncentracija kalijuma.

Etničke razlike:
Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente koji nisu pripadnici crne rase, verovatno zbog učestalije pojave smanjene vrednosti renina kod pacijenata crne rase sa povišenim krvnim pritiskom.

Hirurška intervencija/anestezija:
Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu dovesti do hipotenzije kada se primenjuje anestezija, posebno kada se kao anestetik koristi lek koji ima potencijal za izazivanje hipotenzije.
Zbog toga se preporučuje da se terapija inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima dugog dejstva, kao što je perindopril prekine, ukoliko je moguće jedan dan pre hirurške intervencije.

Oštećenje funkcije jetre:
Upotreba ACE inhibitora je retko bila povezana sa sindromom koji počinje sa holestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičnu nekrozu, a (ponekad) i smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave žutice ili do povećanja vrednosti enzima jetre u toku terapije ACE inhibitorima, treba ukinuti primenu ACE inhibitora, i obezbediti medicinsko praćenje ovih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, dok su vrednosti PIK veće kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Ne postoje preporuke za doziranje, zato amlodipin kod ovih pacijenata treba primenjivati u manjim dozama i uz oprez, kako pri njegovom uvođenju u terapiju, tako i pri povećanju njegove doze. Kod pacijenata sa težim oštećenjem jetre neophodna je sporija titracija doze, kao i pažljivo praćenje pacijenta.

Dejstvo leka Pallorin Combo kao fiksne kombinacije, nije bilo ispitivano kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre. Uzimajući u obzir dejstvo svake pojedinačne komponente ove fiksne kombinacije, lek Pallorin Combo je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, dok ga pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre trebaju uzimati uz oprez.

Mokraćna kiselina:
Verovatnoća za pojavu napada gihta može biti povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom.

Stariji pacijenti:
Pre početka terapije treba ispitati funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u krvi. Početnu dozu leka treba zatim prilagođavati prema tome na koji način se menjaju vrednosti krvnog pritiska, posebno u slučajevima gubitka vode i elektrolita, da bi se izbegao iznenadni nastanak hipotenzije.
Kod starijih pacijenata dozu amlodipina treba oprezno povećavati (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Horoidalni izliv, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla
Lekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratičnu reakciju koja može dovesti do horoidalnog izliva sa gubitkom vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutni početak smanjene oštrine vida ili bol u očima i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do nedelja od početka uzimanja leka. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo, potrebno je prekinuti lečenje što je pre moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog pritiska, treba razmotriti potrebu za hitnom medicinskom ili hirurškom intervencijom. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu uključiti istoriju alergija na sulfonamide ili penicilin.

Sportisti
Sportisti treba da imaju u vidu da ovaj lek sadrži aktivnu supstancu koja može izazvati pozitivnu reakciju na doping testovima.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci dobijeni iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji povećavaju rizik od nastanka angioedema:

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer povećava rizik od nastanka angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Primena kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme započeti do navršenih 36 sati od uzimanja poslednje doze perindoprila. Ako se terapija sakubitril/valsartanom prekine, lečenje perindoprilom može da se započne tek 36 sati nakon poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.4).
Istovremena primena ACE inhibitora i racekadotrila, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) takođe može povećati rizik od angioedema (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji dovode do hiperkalemije:
Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih pacijenata koji se leče lekom Pallorin Combo može doći do hiperkalemije. Neki lekovi ili grupe lekova mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAIL, heparini, imunosupresivni lekovi, kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/ sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim može da deluje kao diuretik koji štedi kalijum, poput amilorida. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije. Shodno tome, ne preporučuje se istovremena primena leka Pallorin Combo sa gore navedenim lekovima. Ako je istovremena primena neophodna, preporučuje se oprez, kao i redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):
Aliskiren: Kod pacijenata sa dijabetesom ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalna terapija:
Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama poput dijalize ili hemofiltracije sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine dekstran sulfatom usled povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, trebalo bi razmotriti upotrebu druge vrste dijaliznih membrana ili druge grupe antihipertenzivnih lekova.

<u>*Istovremena primena koja se ne preporučuje:*</u>

Komponenta	***Poznata interakcija sa sledećim lekom***	***Interakcija sa drugim lekom***
perindopril/ indapamid	litijum	Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnosti je prijavljeno tokom istovremene upotrebe litijuma sa ACE inhibitorima. Upotreba kombinacije perindoprila i indapamida uz litijum se ne preporučuje, ali ukoliko se upotreba kombinacije pokaže kao neophodna, trebalo bi pažljivo pratiti koncentraciju litijuma (videti odeljak 4.4).
perindopril	aliskiren	Kod pacijenata koji nemaju dijabetes ili oštećenje funkcije bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta je povećan (videti odeljak 4.4).
	Istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzin II receptora	U literaturi je zabeleženo da je kod pacijenata sa utvrđenom aterosklerozom, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa oštećenjem ciljnog organa, istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzin II receptora povezana sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Dvostruka blokada (npr. uporedna primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora) treba da bude ograničena samo na individualne slučajeve uz redovno praćenje funkcije bubrega, koncentracije kalijuma i krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

	estramustin	Postoji rizik od pogoršanja neželjenih dejstava, kao što je angioneurotski edem (angioedem).
	diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid...), kalijum (soli)	Hiperkalemija (potencijalno smrtonosna) naročito u kombinaciji sa oštećenjem funkcije bubrega (aditivno hiperkalemijsko dejstvo). Kombinacija perindoprila sa prethodno-pomenutim lekovima nije preporučljiva (videti odeljak 4.4). Ako je i pored toga uporedna primena ovih lekova indikovana, onda je treba sprovoditi uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona u srčanoj insuficijenciji, videti „Istovremene primene koje zahtevaju poseban oprez“.
amlodipin	dantrolen (infuzija)	Kod životinja se uočavaju smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps povezane sa hiperkalemijom nakon primene verapamila i i.v. dantrolena. Usled rizika od pojave hiperkalemije preporučuje se izbegavanje uzimanja blokatora kalcijumovih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji kao i u lečenju maligne hipertermije.
	grejpfrut ili sok od grejpfruta	Bioraspoloživost može biti povećana kod nekih pacijenata, što može rezultirati pojačanim dejstvom smanjenja krvnog pritiska.

Istovremene primene koje zahtevaju poseban oprez:

Komponenta	***Poznata interakcija sa sledećim lekom***	***Interakcija sa drugim lekom***
perindopril/ indapamid	baklofen	Pojačava antihipertenzivno dejstvo. Kontrolisati krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva ako je neophodno.
	nesteroidni antiinflamatorni lekovi (uključujući acetilsalicilnu kiselinu u velikim dozama)	Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL mogu dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega, kao i do povećanja koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa već postojećom oslabljenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju bi trebalo primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije, i povremeno nakon toga.
perindopril	antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici)	Epidemiološke studije su pokazale da istovremena primena ACE inhibitora sa antidijabeticima (insulin ili oralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog dejstva na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od pojave hipoglikemije. Ova pojava je izgleda češća tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.
	diuretici koji ne štede kalijum	Pacijenti na terapiji diureticima, naročito oni kod kojih je zapremina telesne tečnosti i/ili soli smanjena, mogu doživeti izrazito smanjenje krvnog pritiska nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može se smanjiti obustavom primene diuretika, povećanim unosom tečnosti ili elektrolita, pre početka terapije sa malim i rastućim dozama perindoprila. U slučaju arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija diuretikom mogla uzrokovati smanjenje koncentracije elektrolita/tečnosti, mora se isključiti diuretik pre uvođenja ACE inhibitora u kom slučaju se diuretik koji ne štedi kalijum može kasnije ponovo uvesti, ili započeti terapiju malom dozom ACE inhibitora i postepeno je povećavati. Kod srčane insuficijencije lečene diureticima, primenu ACE inhibitora treba započeti sa veoma malom dozom, po mogućstvu nakon smanjenja doze povezanog diuretika koji ne štedi kalijum. U svim slučajevima, funkcija bubrega (koncentracija kreatinina) se mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.

	diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton)	U slučaju terapije eplerenonom ili spironolaktonom u dozama od 12,5 mg do 50 mg na dan i sa malim dozama ACE inhibitora: U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (prema NYHA klasifikaciji) sa ejekcionom frakcijom < 40%, prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od pojave hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, naročito u slučaju nepridržavanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije. Pre početka primene ove kombinacije, treba proveriti da kod pacijenta nisu prisutne hiperkalemija i oštećenja funkcije bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatinemije jednom nedeljno tokom prvog meseca, a potom jednom mesečno.
indapamid	lekovi koji izazivaju *torsades de pointes*	Zbog rizika od pojave hipokalemije, indapamid treba oprezno primenjivati sa lekovima koji izazivaju *torsades de pointes*, kao što su (ali nisu ograničeni na): - antiaritmici klase IA (npr. hinidin, hidrohinidin, dizopiramid); - antiaritmici klase III (npr. amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol); - neki antipsihotici: fenotiazini (npr. hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), ostali antipsihotici (npr. pimozid); - drugi lekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin). Prevencija male koncentracije kalijuma i korekcija ako je neophodno: praćenje QT intervala.
	amfotericin B (i.v. način primene), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primena), tetrakosaktid, stimulantni laksativi	Povećavaju rizik od male koncentracije kalijuma (aditivno dejstvo). Neophodno je praćenje koncentracije kalijuma i, po potrebi, njeno korigovanje; poseban oprez je neophodan u slučaju terapije kardiotoničnim glikozidima. Treba koristiti nestimulativne laksative.
	kardiotonični glikozidi	Hipokalemija i/ili hipomagnezemija potenciraju toksično dejstvo kardiotoničnih glikozida. Treba pratiti koncentraciju kalijuma i magnezijuma u plazmi, EKG, i ukoliko je potrebno, ponovo proceniti terapiju.
	alopurinol	Istovremena terapija sa indapamidom može dovesti do povećanja incidence reakcija preosetljivosti na alopurinol.
amlodipin	induktori CYP3A4	Nakon istovremene primene poznatih induktora CYP3A4, koncentracije amlodipina u plazmi mogu varirati. Takođe, krvni pritisak bi trebalo pratiti i razmotriti prilagođavanje doze, kako tokom, tako i nakon istovremene primene sa lekovima koji su naročito jaki induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion).
	inhibitori CYP3A4	Istovremena primena amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antigljivični lekovi, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti naglašeniji kod starijih pacijenata. Kliničko praćenje i prilagođavanje doze mogu biti neophodni. Postoji povećani rizik od hipotenzije kod pacijenata koji primaju klaritromicin sa amlodipinom. Pažljivo praćenje je preporučeno kada se amlodipin primenjuje sa klaritromicinom.

Istovremena primena koja zahteva izvesnu pažnju:

Komponenta	***Poznata interakcija sa***	***Interakcija sa drugim lekom***

	sledećim lekom	
perindopril/ indapamid/ amlodipin	imipraminu slični antidepresivi (triciklični), neuroleptici	Povećano antihipertenzivno dejstvo i povećanje rizika od ortostatske hipotenzije (aditivno dejstvo).
	drugi antihipertenzivni lekovi	Upotreba drugih antihipertenzivnih lekova sa kombinacijom perindopril/indapamid/amlodipin može dodatno sniziti krvni pritisak.
	kortikosteroidi, tetrakosaktid	Smanjeno antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode izazvana kortikosteroidima).
perindopril	antihipertenzivni agensi i vazodilatatori	Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak.
	alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid	Istovremena primena sa ACE inhibitorima može povećati rizik od nastanka leukopenije.
	anestetici	ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno dejstvo nekih anestetičkih lekova.
	diuretici (tiazidni diuretici ili diuretici Henleove petlje)	Prethodna terapija velikim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena tečnosti i rizika od hipotenzije na početku terapije perindoprilom.
	simpatomimetici	Simpatomimetici mogu da umanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.
	zlato	Retko su zabeležene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) kod pacijenata koji su bili na terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril.
indapamid	metformin	Laktatna acidoza usled primene metformina izazvana mogućom insuficijencijom bubrega povezanom sa primenom diuretika, i posebno diuretika Henleove petlje. Ne koristiti metformin kada je koncentracija kreatinina u plazmi iznad 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.
	jodirana kontrastna sredstva	U slučajevima dehidracije izazvane diureticima postoji povećan rizik od akutne insuficijencije bubrega, posebno kada se koriste velike doze jodiranih kontrastnih sredstava. Treba sprovoditi rehidrataciju pre primene jodiranih jedinjenja.
	kalcijum (soli)	Rizik od povećanja koncentracije kalcijuma zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.
	ciklosporin	Rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promena cirkulišuće koncentracije ciklosporina, čak i kada nema gubitka vode i soli.
amlodipin	atorvastatin, digoksin ili varfarin	U kliničkim studijama interakcija, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.
	takrolimus	Postoji rizik od povećane koncentracije takrolimusa u krvi kada se istovremeno primenjuje sa amlodipinom. Da bi se sprečila toksičnost takrolimusa, prilikom primene amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom treba pratiti koncentracije takrolimusa u krvi i prilagoditi dozu takrolimusa kada je to potrebno.
	mehanistička meta rapamicina (mTOR) inhibitora kod sisara	mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati za CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Sa istovremenom primenom mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.
	Ciklosporin	Studije interakcija između ciklosporina i amlodipina nisu sprovedene kod zdravih dobrovoljaca, kao ni kod drugih populacija osim kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje minimalnih koncentracija ciklosporina (u proseku 0-40%). Kod pacijenata na amlodipinu kod kojih je izvršena transplantacija bubrega treba razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.

simvastatin	Istovremena primena ponovljenih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina je dovela do povećanja bioraspoloživosti simvastatina od 77%, u poređenju sa simvastatinom datim bez amlodipina. Dozu simvastatina bi kod pacijenata koju uzimaju amlodipin trebalo ograničiti na 20 mg na dan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Na osnovu podataka o pojedinačnim aktivnim supstancama vezano za trudnoću i dojenje primena leka Pallorin Combo se ne preporučuje u prvom trimestru trudnoće. Lek Pallorin Combo je kontraindikovan tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.
Primena leka Pallorin Combo se ne preporučuje tokom dojenja. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Pallorin Combo, mora se doneti uzimajući u obzir korist od terapije za majku.

Trudnoća:

Povezano sa perindoprilom:

Ne preporučuje se primena ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak, ali malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu terapiju, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti, i treba započeti sa drugom terapijom.
Primena ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).
Ukoliko su ACE inhibitori primenjivani od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje.
Odojčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Povezano sa indapamidom:
Nema podataka ili su podaci o primeni indapamida kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Produžena izloženost tiazidima u toku trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i usporavanje rasta. Dodatno, prijavljeni su retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi koja su bila izložena leku neposredno pred porođaj.
Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Povezano sa amlodipinom:
Bezbednost primene amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena.
U ispitivanjima na životinjama primećena je reproduktivna toksičnost pri velikim dozama (videti odeljak 5.3).

Dojenje:

Primena leka Pallorin Combo se ne preporučuje tokom perioda dojenja.

Povezano sa perindoprilom:

S obzirom na to da podaci u vezi upotrebe perindoprila tokom dojenja nisu dostupni, perindopril se ne preporučuje tokom perioda dojenja, već se preporučuje druga terapija lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom, naročito tokom dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođenih beba.

Povezano sa indapamidom:
Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko. Može doći do preosetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalemije. Ne može se isključiti rizik po novorođenčad/odojčad.
Indapamid je srodan tiazidnim diureticima koji su bili povezani sa smanjenjem ili čak prestankom laktacije kada se primenjuju tokom dojenja.

Povezano sa amlodipinom:
Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Udeo doze koju dobije odojče u odnosu na dozu koju primi majka se procenjuje sa interkvartilnim rasponom na 3-7%, a maksimalno 15%. Dejstvo amlodpina na odojče nije poznato.

Plodnost

Povezano sa perindoprilom i indapamidom:
Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala uticaj na plodnost kod ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Dejstvo na plodnost kod ljudi se ne očekuje.

Povezano sa amlodipinom:
Reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida su prijavljene kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijumovih kanala. Klinički podaci koji se odnose na potencijalno dejstvo amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima su primećena neželjena dejstva na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Perindopril i indapamid ne utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata može doći do pada krvnog pritiska.
Amlodipin može imati mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako pacijent pati od vrtoglavice, glavobolje, slabosti, zamora ili mučnine, njegova sposobnost reagovanja može biti smanjena. Kao rezultat toga, sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti smanjena. Potreban je oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Najčešće prijavljivane neželjene reakcije pri upotrebi perindoprila, indapamida i amlodipina pojedinačno su: hipokalemija, vrtoglavica, glavobolja, parestezija, somnolencija, disgeuzija, oštećenje vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, crvenilo lica, hipotenzija (i događaji povezani sa hipotenzijom), kašalj, dispneja, gastrointestinalni poremećaji (bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje, promene u ritmu pražnjenja creva), pruritus, osip, makulopapularni osip, mišićni spazmi, otok zglobova, astenija, edem i umor.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U toku terapije perindoprilom, indapamidom ili amlodipinom primećena su sledeće neželjene reakcije, pri čemu je učestalost definisana na sledeći način:

Veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	**Neželjena dejstva**	**Učestalost**		
		Perindopril	**Indapamid**	**Amlodipin**
Infekcije i infestacije	Rinitis	Veoma retko	-	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Povremeno*	-	-
	Agranulocitoza (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	-
	Aplastična anemija	-	Veoma retko	-
	Pancitopenija	Veoma retko	-	-
	Leukopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
	Neutropenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Hemolitička anemija	Veoma retko	Veoma retko	-
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	-	Povremeno	Veoma retko
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion,* SIADH)	Retko	-	-
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipokalemija (videti odeljak 4.4)	-	Često	-
	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremeno*	-	-
	Hiperkalemija, reverzibilna po obustavi terapije (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	-	-
	Hiponatremija (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Nepoznato	-
	Hipohloremija	-	Retko	-
	Hipomagnezemija	-	Retko	-
	Hiperglikemija	-	-	Veoma retko
	Hiperkalcemija	-	Veoma retko	-
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	-	-	Povremeno
	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Povremeno	-	Povremeno
	Depresija	Povremeno*	-	Povremeno
	Poremećaj spavanja	Povremeno	-	-
	Konfuzija	Veoma retko	-	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Često	-	Često
	Glavobolja	Često	Retko	Često
	Parestezija	Često	Retko	Povremeno
	Somnolencija	Povremeno*	-	Često
	Hipoestezija	-	-	Povremeno
	Disgeuzija	Često	-	Povremeno
	Tremor	-	-	Povremeno
	Sinkopa	Povremeno*	Nepoznato	Povremeno
	Hipertonija	-	-	Veoma retko
	Periferna neuropatija	-	-	Veoma retko
	Ekstrapiramidalni poremećaji (ekstrapiramidalni sindrom)	-	-	Nepoznato
	Moždani udar, moguće kao posledica prekomerne hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Mogućnost nastanka hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato	-

Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato	Često
	Akutni glaukom zatvorenog ugla	-	Nepoznato	-
	Horoidalni izliv	-	Nepoznato	-
	Diplopija	-	-	Često
	Miopija	-	Nepoznato	-
	Zamućen vid	-	Nepoznato	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često	-	Povremeno
	Vertigo	Često	Retko	-
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno*	-	Često
	Tahikardija	Povremeno*	-	-
	Angina pektoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Aritmija (uključujući i bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retko	Veoma retko	Povremeno
	Infarkt miokarda, moguće zbog prekomerne hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	Veoma retko
	Torsade de pointes (potencijalno sa smrtnim ishodom) (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila	Retko	-	Često
	Hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4)	Često	Veoma retko	Povremeno
	Vaskulitis	Povremeno*	-	Veoma retko
	Raynaud-ov fenomen	Nepoznato	-	-
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj (videti odeljak 4.4)	Često	-	Povremeno
	Dispneja	Često	-	Često
	Bronhospazam	Povremeno	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko	-	-
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Često	-	Često
	Konstipacija	Često	Retko	Često
	Dijareja	Često	-	Često
	Dispepsija	Često	-	Često
	Mučnina	Često	Retko	Često
	Povraćanje	Često	Povremeno	Povremeno
	Suva usta	Povremeno	Retko	Povremeno
	Poremećaj pražnjenja creva	-	-	Često
	Hiperplazija gingiva	-	-	Veoma retko
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
	Gastritis	-	-	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Nepoznato	Veoma retko
	Žutica	-	-	Veoma retko
	Poremećaj funkcija jetre	-	Veoma retko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-	Povremeno
	Osip	Često	-	Povremeno
	Makulopapularni osip	-	Često	-
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko	Povremeno
	Angioedem (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko	Veoma retko
	Alopecija	-	-	Povremeno
	Purpura	-	Povremeno	Povremeno
	Promena boje kože	-	-	Povremeno
	Hiperhidroza	Povremeno	-	Povremeno
	Egzantem	-	-	Povremeno
	Reakcija fotosenzitivnosti	Povremeno*	Nepoznato (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Pogoršanje psorijaze	Retko	-	-

	Pemfigoid	Povremeno*	-	-
	Erythema multiforme	Veoma retko	-	Veoma retko
	Stevens Johnson-ov sindrom	-	Veoma retko	Veoma retko
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Veoma retko
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Veoma retko	Nepoznato
	Quincke-ov edem	-	-	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često	Nepoznato	Često
	Otok u zglobovima	-	-	Često
	Artralgija	Povremeno*	-	Povremeno
	Mišićna slabost	-	Nepoznato	-
	Mijalgija	Povremeno*	Nepoznato	Povremeno
	Rabdomioliza	-	Nepoznato	-
	Bol u leđima	-	-	Povremeno
	Moguće pogoršanje postojećeg sistemskog lupusa eritematozusa	-	Nepoznato	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj mokrenja	-	-	Povremeno
	Nokturija	-	-	Povremeno
	Polakiurija	-	-	Povremeno
	Anurija/oligurija	Retko*	-	-
	Akutna insuficijencija bubrega	Retko	-	-
	Insuficijencija bubrega	Povremeno	Veoma retko	-
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Erektilna disfunkcija	Povremeno	Povremeno	Povremeno
	Ginekomastija	-	-	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Često	-	Često
	Umor	-	Retko	Često
	Edem	-	-	Veoma često
	Bol u grudima	Povremeno*	-	Povremeno
	Bol	-	-	Povremeno
	Opšta slabost	Povremeno*	-	Povremeno
	Periferni edem	Povremeno*	-	-
	Pireksija	Povremeno*	-	-
Ispitivanja	Povećana telesna masa	-	-	Povremeno
	Smanjena telesna masa	-	-	Povremeno
	Povećana koncentracija ureje u krvi	Povremeno*	-	-
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	Povremeno*	-	-
	Povećana koncentracija bilirubina u krvi	Retko	-	-
	Povećana vrednost enzima jetre	Retko	Nepoznato	Veoma retko
	Smanjena koncentracija hemoglobina i smanjena vrednost hematokrita (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Produžen QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
	Povećana koncentracija glukoze u krvi	-	Nepoznato	-
	Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato	-
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Padovi	Povremeno*	-	-

** Učestalost dobijena iz kliničkih ispitivanja za neželjene događaje, zabeležene iz spontanih prijava.*

Opis odabranih neželjenih reakcija

Tokom ispitivanja faze II i III upoređujući indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza koncentracije kalijuma u plazmi pokazala je dejstvo indapamida zavisno od doze:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Koncentracija kalijuma u plazmi < 3,4 mmol/L zabeležena je kod 10% pacijenata, a < 3,2 mmol/L kod 4% pacijenata posle 4 do 6 nedelja lečenja. Posle 12 nedelja lečenja, srednje smanjenje koncentracije kalijuma u plazmi bilo je 0,23 mmol/L.
- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Koncentracija kalijuma u plazmi < 3,4 mmol/L zabeležena je kod 25% pacijenata, a < 3,2 mmol/L kod 10% pacijenata posle 4 do 6 nedelja lečenja. Posle 12 nedelja lečenja, prosečno smanjenje koncentracije kalijuma u plazmi bilo je 0,41 mmol/L.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju kombinacijom perindopril/indapamid/amlodipin kod ljudi.

Perindopril/indapamid kombinacija
Simptomi
Najčešća neželjena reakcija u slučajevima predoziranja kombinacijom perindopril/indapamid je hipotenzija, ponekad udružena sa mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može da se pogorša do anurije (usled hipovolemije). Mogu se javiti poremećaji vode i elektrolita (male koncentracije natrijuma, male koncentracije kalijuma).

Terapija
Prva mera koju treba preduzeti je brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavažom i/ili primenom aktivnog uglja, a zatim uspostaviti ravnotežu vode i elektrolita u specijalizovanim centrima dok se ne vrate u normalu.
Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa spuštenom glavom. Ukoliko je neophodno, može se dati intravenska infuzija fiziološkog rastvora ili se može primeniti neki drugi metod koji dovodi do ekspanzije volumena.
Perindoprilat, aktivni oblik perindoprila, može se ukloniti dijalizom (videti odeljak 5.2).

Amlodipin
Iskustva sa namernim predoziranjem amlodipinom kod ljudi su ograničena.
Simptomi
Dostupni podaci pokazuju da kod velikog predoziranja može nastati izražena periferna vazodilatacija i moguće refleksna tahikardija. Bilo je prijava izražene i verovatno dugotrajne sistemske hipotenzije uključujući stanje šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su retki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posledice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestovati odloženim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtevati respiratornu podršku. Rano uvedene mere reanimacije (uključujući hipervolemiju) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti izazivajući faktori.

Terapija
Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskulnu podršku uključujući praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanja mokraće.
Primena vazokonstriktora može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, ukoliko nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski primenjen kalcijum-glukonat može biti od koristi prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumovih kanala.
Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca je pokazano da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon primene 10 mg amlodipina smanjuje resorpciju amlodipina.
Kako se amlodipin u velikom procentu vezuje za proteine plazme, ne može se očekivati korist od dijalize.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; ACE inhibitori, ostale kombinacije.
ATC šifra: C09BX01

Fiksna kombinacija perindopril/indapamid/amlodipin je kombinacija tri aktivne supstance sa antihipertenzivnim dejstvom i komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog pritiska kod pacijenata sa hipertenzijom. Lek Pallorin Combo predstavlja kombinaciju soli perindopril-arginina, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, indapamida, hlorosulfamoilnog diuretika i amlodipina, blokatora kalcijumovih kanala iz grupe dihidropiridina.

Farmakološke osobine fiksne kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin potiču od svake aktivne supstance uzete posebno. Dodatno, kombinacija perindopril/indapamid ima aditivno sinergističko antihipertenzivno dejstvo dva leka.

Mehanizam dejstva

Perindopril:
Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktornu supstancu. Dodatno, enzim stimuliše sekreciju aldosterona iz adrenalnog korteksa i stimuliše razgradnju bradikinina, vazodilatatorne supstance, u neaktivni heptapeptid.

Ovo rezultira:
- redukcijom sekrecije aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron ne utiče na negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora sa prevashodnim dejstvom na krvne sudove u mišićima i bubrezima, koje nije praćeno retencijom soli i vode, ni refleksnom tahikardijom pri hroničnoj terapiji.

Antihipertenzivno dejstvo perindoprila se takođe javlja kod pacijenata sa niskom ili normalnom koncentracijom renina u plazmi.

Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti su neaktivni. Perindopril smanjuje srčani rad:
- preko vazodilatatornog dejstva na vene, verovatno izazvanog promenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje prethodnog opterećenja (engl. *pre-load*),

- preko smanjenja ukupnog perifernog vaskularnog otpora: smanjenje naknadnog opterećenja (engl. *after-load*).

Studije sprovedene na pacijentima sa insuficijencijom srca su pokazale:
- smanjenje pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Rezultati testova opterećenja, takođe, pokazuju poboljšanje.

Indapamid:
Indapamid je derivat sulfonamida sa indolskim prstenom u svojoj strukturi, farmakološki povezan sa tiazidnom grupom diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. Povećava urinarno izlučivanje natrijuma i hlorida, i u manjem stepenu izlučivanje kalijuma i magnezijuma, pri čemu se povećava ukupno izlučivanje urina što je praćeno antihipertenzivnim dejstvom.

Amlodipin:
Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (blokatori sporih kanala ili antagonisti jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić.

Farmakodinamsko dejstvo

Perindopril/indapamid:
Kombinacija perindopril/indapamid kod pacijenata sa hipertenzijom ispoljava dozno-zavisni antihipertenzivni uticaj na dijastolni i sistolni arterijski pritisak u ležećem i uspravnom položaju, nezavisno od starosne kategorije pacijenta. U kliničkim studijama je istovremena upotreba perindoprila i indapamida imala sinergističko antihipertenzivno dejstvo u odnosu na svaki lek primenjen pojedinačno.

Perindopril:
Perindopril pokazuje aktivnost u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene ili teške. Smanjenje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska nastaje i u ležećem i u uspravnom položaju.

Antihipertenzivna aktivnost posle pojedinačne doze dostiže maksimum između 4. i 6. sata i održava se tokom 24 h.
Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertujućeg enzima posle 24 h, približno 80%.
Kod pacijenata sa terapijskim odgovorom na lek, normalizacija krvnog pritiska se postiže posle 1 meseca i održava se bez tahifilakse.
Obustava terapije nema povratno (*rebound*) dejstvo na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorne osobine i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, koriguje histomorfometričke promene u arterijama u kojima postoji otpor i dovodi do smanjenja hipertrofije leve komore.

Ako je neophodno, dodavanje tiazidnih diuretika dovodi do aditivnog sinergizma.
Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koja nastaje kod primene samog diuretika.

Indapamid:

Indapamid, primenjen kao monoterapija, ima antihipertenzivno dejstvo koje traje 24 h. Ovo dejstvo se javlja u dozama pri kojima su diuretičke osobine minimalne.

Njegovo antihipertenzivno dejstvo je proporcionalno poboljšanju arterijske komplijanse i smanjenju ukupne i arteriolarne periferne vaskularne rezistencije.
Indapamid smanjuje hipertrofiju leve komore.

Kada je doza tiazidnog diuretika i tiazidima-sličnih diuretika prekomerna, antihipertenzivno dejstvo dostiže plato, dok se povećanje neželjenih dejstava nastavlja. Ako je terapija neefektivna, dozu ne treba povećavati.

Dalje je pokazano da, kod pacijenata sa hipertenzijom kratkog, umerenog i dugog trajanja, indapamid:
- nema dejstvo na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-holesterola i HDL-holesterola,
- nema dejstvo na metabolizam ugljenih hidrata, čak ni kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom.

Amlodipin:
Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog relaksantnog dejstva na glatke vaskularne mišiće. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije sasvim utvrđen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sledeća dva dejstva:
- Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (*after-load*) nasuprot koga srce radi. Pošto srčana frekvenca ostaje stabilna, ovim rasterećenjem srca smanjuje se potrošnja energije miokarda i njegove potrebe za kiseonikom.
- Mehanizam dejstva amlodipina verovatno obuhvata i dilataciju glavnih koronarnih arterija i arteriola, i u normalnim i u ishemičnim regijama. Ovom dilatacijom se povećava isporuka kiseonika miokardu kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (*Prinzmetal*-ova angina).

Doziranjem jednom dnevno kod pacijenata sa hipertenzijom obezbeđuje se klinički značajno smanjenje krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju u periodu od 24 sata. Zbog sporog početka delovanja, akutna hipotenzija nije karakteristika primene amlodipina.

Primena amlodipina nije bila u vezi sa pojavom metaboličkih neželjenih dejstava ili promenama koncentracije lipida u plazmi i pogodan je za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Fiksna kombinacija perindopril/indapamid/amlodipin nije bila ispitivana u kontekstu morbiditeta i mortaliteta.

Perindopril/indapamid:
PICXEL, multicentrična, randomizovana, dvostruko-slepa, aktivno kontrolisana studija je ehokardiografski prikazala dejstvo kombinacije perindopril/indapamid na hipertrofiju leve komore (engl. *left ventricular hypertrophy*, LVH) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.
U PICXEL studiji, hipertenzivni pacijenti sa LVH (definisana kao indeks mase leve komore (engl. *left ventricular mass index*, LVMI) >120 g/m² kod muškaraca i >100 g/m² kod žena) su randomizovani na terapiju perindopril terc-butilaminom u dozi od 2 mg (što je ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina)/indapamidom u dozi od 0,625 mg ili enalaprilom u dozi od 10 mg jednom dnevno, tokom godinu dana. Doza je prilagođavana u odnosu na kontrolu krvnog pritiska, do 8 mg perindopril terc-butilamina (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalaprila jednom dnevno. Samo 34% pacijenata je ostalo na dozi od 2 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina)/0,625 mg indapamida (u odnosu na 20% na dozi od 10 mg enalaprila).

Na kraju lečenja, LVMI se značajno više smanjio u grupi lečenoj kombinacijom perindopril/indapamid (-10,1 g/m²) nego u grupi lečenoj enalaprilom (-1,1 g/m²) u ukupnoj randomizovanoj populaciji pacijenata. Razlika u LVMI između grupa je -8,3 (95% CI (-11,5; -5,0), p < 0,0001).
Bolje dejstvo na LVMI je postignuto sa većim dozama perindoprila/indapamida od doza perindoprila/indapamida 2,5 mg/0,625 mg i perindoprila/indapamida 5 mg/1,25 mg.
Kada je u pitanju krvni pritisak, procenjena srednja razlika između grupa u randomizovanoj populaciji je bila -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p<0,0001) za sistolni krvni pritisak i -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p=0,0004) za dijastolni krvni pritisak, u korist grupe na terapiji perindopril/indapamidom.

Studija ADVANCE je multicentrična, internacionalna, randomizovana, 2x2 faktorijalno dizajnirana studija koja je imala za cilj utvrđivanje prednosti sniženja krvnog pritiska fiksnom kombinacijom perindopril/indapamid naspram placebo kao dodatak postojećoj, standardnoj terapiji (dvostruko slepo poređenje) i intenzivne terapijske strategije za kontrolu koncentraciej glukoze u krvi koja je zasnovana na gliklazidu sa modifikovanim oslobađanjem (cilj: HbA1c 6,5% ili niže) u odnosu na standardu kontrolu glukoze (PROBE [engl. *Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*] dizajn), na glavne makrovaskularne i mikrovaskularne događaje kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.
Primarni parametar praćenja se sastojao od velikih makrovaskularnih (kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, šloga bez smrtnog ishoda) i mikrovaskularnih (nova ili pogoršana nefropatija i bolesti oka) događaja.
Ukupno, 11140 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (srednje vrednosti: starost 66 godina, BMI 28 kg/m^2, trajanje dijabetesa 8 godina, HbA1c 7,5% i sistolni krvi pritisak/dijastolni krvi pritisak 145/81 mmHg) su uključeni u studiju. Među njima, 83% su imali hipertenziju, 32% i 10% su imali makro- ili mikro-vaskularne bolesti u anamnezi, a 27% je imalo mikroalbuminuriju. Istovremena terapija je uključivala lekove za sniženje krvnog pritiska (75%), za smanjenje koncentracije lipida (35%, uglavnom statini 28%), acetilsalicilnu kiselinu ili druge antikoagulanse (47%).
Nakon 6 nedelja otvorenog perioda uključivanja u terapiju kombinacijom perindopril/indapamid i uobičajene terapije za snižavanje koncentracije glukoze u krvi, pacijenti su randomizovani u placebo grupu (n = 5571) ili perindopril/indapamid grupu (n = 5569).
Posle srednjeg perioda praćenja od 4,3 godine, terapija kombinacijom perindopril/indapamid je rezultirala značajnim smanjenjem relativnog rizika od 9% za primarni ishod (95 % CI [0,828; 0,996], p = 0,041).
Ovaj rezultat je zasnovan na značajnom smanjenju relativnog rizika od 14% za ukupan mortalitet (95% CI [0,75; 0,98], p = 0,025), 18% za kardiovaskularnu smrt (95% CI [0,68; 0,98], p = 0,027) i 21% za ukupne bubrežne događaje (95 % CI [0,74; 0,86], p <0,001) u perindopril/indapamid grupi u odnosu na placebo grupu.
U podgrupi pacijenata sa hipertenzijom, došlo je do smanjenja relativnog rizika od 9% u kombinovanim velikim makrovaskularnim i mikrovaskularnim događajima u perindopril/indapamid grupi u odnosu na placebo grupu (95% CI [0,82; 1,00], p = 0,052).
Postojalo je takođe značajno smanjenje rizika od 16% u ukupnom mortalitetu (95% CI [0,73; 0,97], p = 0,019), od 20% u kardiovaskularnim smrtnim slučajevima (95% CI [0,66; 0,97], p = 0,023) i od 20% u ukupnim bubrežnim događajima (95% CI [0,73; 0,87], p <0,001) kod perindopril/indapamid grupe u odnosu na placebo grupu.
Prednosti intervencije u sniženju krvnog pritiska su bile nezavisne od onih primećenih sa intenzivnom terapijskom strategijom za kontrolu koncentracije glukoze u krvi.

Amlodipin:
Randomizovana, dvostruko slepa studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) je izvedena da bi se uporedile novije terapije u blagoj do umerenoj hipertenziji: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumovih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao prva linija terapije sa tiazidnim diuretikom, hlortalidonom 12,5-25 mg/dan.
Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 godina ili starijih su randomizovani i praćeni tokom srednjeg perioda od 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za

koronarnu bolest srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili šlog (> 6 meseci pre uključivanja) ili dokumentovanu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivno pušenje (21,9%). Primarni parametar praćenja je bio složen od koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja između terapije amlodipinom i hlortalidonom: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07), p = 0,65). Među sekundarnim parametrima praćenja, učestalost srčane insuficijencije (komponenta složenog kardiovaskularnog ishoda) je bila značajno veća u amlodipin grupi u poređenju sa hlortalidon grupom (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52], p < 0,001)). Međutim, nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu između terapije amlodipinom i terapije hlortalidonom RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02], p = 0,20).

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):
Dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivale su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze o oštećenju perifernih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.
Ove studije nisu pokazale značajano povoljno dejstvo na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, dok je uočen povećani rizik od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
Zato se ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili obe. Studija je završena ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni, značajni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i poremećaj funkcije bubrega) bili su učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija:
Nema podataka o upotrebi kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin kod dece.
Evropska Agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka sa kombinaciojm perindopril/indapamid/amlodipin u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa hipertenzijom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Fiksna kombinacija perindopril/indapamid/amlodipin:
Istovremena primena perindoprila/indapamida sa amlodipinom ne menja njihove farmakokinetičke osobine, u poređenju sa odvojenom upotrebom.

Perindopril:

Resorpcija i bioraspoloživost
Nakon oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1 sata (perindopril je prolek, perindoprilat je aktivni metabolit). Poluvreme eliminacije perindoprila iz plazme je 1 sat. Unos hrane smanjuje konverziju perindoprila u perindoprilat, a time i

bioraspoloživost, pa perindopril-arginin treba uzimati oralno u pojedinačnoj dnevnoj dozi ujutru pre obroka.

Distribucija
Volumen distribucije je približno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, prvenstveno za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Biotransformacija
Perindopril je prolek. 27% unetog perindoprila u cirkulaciju dolazi kao aktivni metabolit perindoprilat. Pored aktivnog perindoprilata, perindopril ima još 5 neaktivnih metabolita. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se postiže posle 3-4 h.

Eliminacija
Perindoprilat se eliminiše urinom, i poluvreme eliminacije nevezane frakcije je približno 17 sati, dovodeći do stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

Linearnost/nelinearnost
Pokazan je linearan odnos između doze perindoprila i njegovog prisustva u plazmi.

Posebne populacije pacijenata
- *Stariji pacijenti:* eliminacija perindoprilata je smanjena kod starije populacije, kao i kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega.
- *Oštećenje funkcije bubrega:* Prilagođavanje doze u insuficijenciji bubrega je zavisno od stepena oštećenja (klirensa kreatinina).
- *U slučaju dijalize:* klirens perindoprilata je 70 mL/min.
- *Kod pacijenata sa cirozom*: farmakokinetika perindoprila je izmenjena, hepatični klirens osnovnog molekula je smanjen za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Indapamid:

Resorpcija
Indapamid se kompletno i brzo resorbuje iz digestivnog trakta.
Kod ljudi se maksimalna koncentracija u plazmi postiže približno 1 h posle oralne primene leka.

Distribucija
Vezivanje za proteine plazme je 79%.

Metabolizam i eliminacija
Poluvreme eliminacije je između 14 i 24 sata (prosečno 18 sati). Ponovljena primena ne dovodi do akumulacije.
Eliminacija se uglavnom odvija putem urina (70% unete doze) i fecesom (22%) u obliku neaktivnih metabolita.

Posebne populacije pacijenata
Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega farmakokinetika je nepromenjena.

Amlodipin:

Resorpcija i bioraspoloživost
Amlodipin se dobro resorbuje nakon oralne primene terapijskih doza uz postizanje maksimalne koncentracije u krvi između 6-12 sati nakon uzimanja doze. Utvrđeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Uzimanje hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija
Volumen distribucije je približno 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je približno 97,5% cirkulišućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Metabolizam
Amlodipin se intenzivno metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita. 60% primenjene doze se izlučuje urinom u obliku metabolita, a 10% kao neizmenjeni lek.

Eliminacija
Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi otprilike 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno.

Posebne populacije pacijenata
- *Primena kod starijih pacijenata*: vreme do pojave maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja što dovodi do povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanje vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom su bila u skladu sa očekivanjima u odnosu na starosnu grupu kojoj su ispitanici pripadali.
- *Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre*: Veoma ograničeni klinički podaci su raspoloživi o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijenti koji boluju od insuficijencije jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultira dužim poluvremenom eliminacije i povećanjem vrednosti PIK približno 40-60%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril:
U studijama hronične toksičnosti pri oralnoj primeni (kod pacova i majmuna) ciljni organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjima.
Ni u *in vitro,* ni u *in vivo* studijama nije primećeno mutageno dejstvo.
Studije reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, kunići i majmuni) ne pokazuju znake embriotoksičnosti ni teratogenosti. Međutim, pokazano je da ACE inhibitori kao klasa ispoljavaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj koji rezultira fetalnom smrću i kongenitalnim dejstvima na glodare i kuniće: primećene su renalne lezije i povećani peri i post-natalni mortalitet. Nije bilo uticaja na fertilitet kod mužjaka ni ženki pacova.
Karcinogena dejstva nisu primećena u dugotrajnim studijama na pacovima i miševima.

Indapamid:
Najveće doze primenjene oralno različitim životinjskim vrstama (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su egzacerbaciju diuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja u studijama akutne toksičnosti indapamida primenjenog intravenski ili intraperitonealno su bili povezani sa farmakološkim dejstvom indapamida, odnosno bradipneja i periferna vazodilatacija.
Indapamid nije pokazao mutagena ni karcinogena svojstva u testovima.
Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksične ili teratogene uticaje na pacovima, miševima i kunićima.
Nije bilo uticaja na plodnost kod mužjaka ni ženki pacova.

Perindopril/indapamid:
Kombinacija perindoprila i indapamida ima slabo pojačanu toksičnost u odnosu na pojedinačne supstance. Izgleda da promene na bubrezima nisu potencirane kod pacova. Međutim, kombinacija izaziva gastrointestinalnu toksičnost kod pasa i izgleda da toksična dejstva na majkama mogu biti pojačani kod pacova (u poređenju sa perindoprilom).
Međutim, ove neželjene reakcije su pokazane u dozama koje odgovaraju veoma izraženoj granici bezbednosti, u poređenju sa dozama koje se koriste u terapiji.

Pretkliničke studije sprovedene sa perindoprilom i indapamidom odvojeno nisu pokazale genotoksični, karcinogeni, ni teratogeni potencijal.

Amlodipin:
Reproduktivne studije na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porođaj i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.
Nije bilo uticaja na plodnost pacova koji su primali amlodipin (mužjaci tokom 64, ženke tokom 14 dana pre parenja) u dozi do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg kao mg/m^2). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su mužjaci pacova primali amlodipin besilat tokom 30 dana u dozi uporedivoj sa humanom dozom zasnovanom na mg/kg, primećene su smanjene doze folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjena gustina sperme, broj zrelih spermatida i Sertolijevih ćelija.
Kod pacova i miševa koji su primali amlodipin putem hrane tokom 2 godine u dozama koje obezbeđuju dnevne koncentracije od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu primećena karcinogena dejstva. Najveća doza (za miševe slična maksimalnoj preporučenoj dozi od 10 mg na bazi mg/m^2, a za pacove dvostruko veća*) je bila približna maksimalnoj dozi koja se toleriše za miševe, ali ne i za pacove.
Studije mutagenosti nisu otkrile bilo kakva dejstva vezana za lek ni na nivou gena ni na nivou hromozoma.
*Zasnovano na telesnoj masi pacijenta od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/5 mg i Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/10 mg
Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna (tip 102);
Kalcijum-karbonat;
Skrob, preželatinizovan;
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stereat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
Makrogol (E1209);
Talk (E553b);
Titan-dioksid (E171);
Glicerol monokaprilokaprat, tip 1 (E471);
Polivinil alkohol (E1203);

Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/10 mg i Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/5 mg
Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna (tip 102);
Kalcijum-karbonat;
Skrob, preželatinizovan;
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stereat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film (obloga) tablete:
Makrogol (E1209);
Talk (E553b);
Titan-dioksid (E171);

Glicerol monokaprilokaprat, tip 1 (E471);
Polivinil alkohol (E1203);
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PE – Alu blister sa 15 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/5 mg, film tablete: 001942427 2024
Pallorin Combo, 5 mg/1,25 mg/10 mg, film tablete: 001942431 2024
Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/5 mg, film tablete: 001942434 2024
Pallorin Combo, 10 mg/2,5 mg/10 mg, film tablete: 001942436 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.