

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Noliprel forte A  
5mg/1,25mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilu, čo zodpovedá 5 mg perindoprilarginínu a 1,25 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom: 71,33 mg monohydrátu laktózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.  
Biela podlhovastá filmom obalená tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých, Noliprel forte A je indikovaný pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným perindoprilom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Jedna filmom obalená tableta Noliprelu forte A denne, užitá ako jednotlivá dávka, prednostne ráno a pred jedlom.

Ak je to možné, odporúča sa individuálna titrácia dávky zložkami lieku. Noliprel forte A sa má použiť, keď krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Noliprelom A (kde je dostupný). Ak je to klinicky vhodné, môže sa zväziť priama zmena z monoterapie na Noliprel forte A.

##### Osobitné skupiny pacientov

###### *Starší ľudia (pozri časť 4.4)*

Liečba sa má začať po prehodnotení odozvy tlaku krvi a renálnych funkcií.

###### *Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)*

Pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) sa odporúča začať liečbu adekvátnou dávkou voľnej kombinácie.

U pacientov s klírensom kreatinínu vyšším alebo rovnajúcim sa 60 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

Bežné lekárske sledovanie bude zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

*Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)*

Pri ťažkej poruche funkcie pečene je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou pečene nie je potrebná úprava dávky.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie perindoprilarginínu/indapamidu u detí a dospelých neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Noliprel forte A sa nemá používať u detí a dospelých.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

*Súvisiace s perindoprilom:*

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor ACE
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edému) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4)
- Hereditárny/idiopatický angioedém
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Súbežné použitie Noliprelu forte A s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežné používanie so sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

*Súvisiace s indapamidom:*

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorékoľvek iné sulfónamidy
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min)
- Hepatálna encefalopatia
- Ťažká porucha funkcie pečene
- Hypokaliémia
- Vo všeobecnosti sa tento liek neodporúča v kombinácii s liekmi bez antiarytmických účinkov vyvolávajúcimi *torsades de pointes* (pozri časť 4.5)
- Laktácia (pozri časť 4.6).

*Súvisiace s Noliprelom forte A:*

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

Pre nedostatok dostatočných terapeutických skúseností sa Noliprel forte A nemá používať u:

- dialyzovaných pacientov
- pacientov s neliečeným dekompenzovaným srdcovým zlyhaním.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Osobitné upozornenia

Spoločné pre perindopril a indapamid:

*Lítium:*

Kombinácia lítia s kombináciou perindoprilu a indapamidu sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

### Súvisiace s perindoprilom:

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík*

Kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich diuretik, doplnkov draslíka alebo náhrad soli obsahujúcich draslík sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

#### *Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia*

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokaínamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient preexistujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek náznak infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčku) (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### *Renovaskulárna hypertenzia*

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

#### *Precitlivosť/angioedém*

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8), bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. Môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V týchto prípadoch sa má liečba perindoprilom ihneď zastaviť a pacienta je potrebné primerane monitorovať, aby sa zabezpečilo, že pred prepustením pacienta došlo k úplnému vymiznutiu príznakov. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Pri postihnutí jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže viesť k obštrukcii dýchacích ciest, má byť ihneď poskytnutá adekvátne liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U černošských pacientov užívajúcich inhibítory ACE bol hlásený početnejší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť zvýšené riziko vzniku angioedému počas užívania inhibítorov ACE (pozri časť 4.3).

Črevný angioedém bol hlásený zriedkavo u pacientov liečených inhibítormi ACE. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha, alebo ultrazvuk alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítormi ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Súbežné použitie inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).

Kombinácia perindoprilu so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitriľ/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Pokiaľ je liečba sakubitriľom/valsartanom ukončená, liečba perindopriľom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie iných inhibítormi NEP (napr. racekadotriľ) a inhibítormi ACE môže takisto zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto je potrebné dôkladné zhodnotenie prínosu-rizika pred začiatkom liečby inhibítormi NEP (napr. racekadotriľom) u pacientov liečených perindopriľom.

#### *Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie*

Boli zaznamenané jednotlivé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli pretrvávajúce, život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie pri užívaní inhibítormi ACE počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlavcov (včely, osy). Inhibítory ACE sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou, a ich používaniu sa treba vyhnúť u tých, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. Avšak u pacientov vyžadujúcich inhibítory ACE, aj desenzibilizáciu, sa dá týmto reakciám predísť dočasným prerušením podávania inhibítora ACE najmenej 24 hodín pred liečbou.

#### *Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)*

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

#### *Hemodialyzovaní pacienti*

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán (napr. AN 69®) a súbežne liečených inhibítormi ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

#### *Primárny aldosteronizmus*

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

#### *Gravidita*

Liečba inhibítormi ACE sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba inhibítormi ACE považovaná za nevyhnutnú, pacientkam, ktoré plánujú graviditu, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď je gravidita potvrdená, liečba inhibítormi ACE má byť ihneď ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### *Súvisiace s indapamidom:*

#### *Hepatálna encefalopatia*

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť hepatálnu encefalopatiu. V takomto prípade sa má podávanie diuretika ihneď ukončiť.

#### *Fotosenzitivita*

Pri tiazidových a tiazidom podobných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa zastaviť liečbu. Ak je opätovné podávanie diuretik považované za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

#### Opatrenia pri používaní

#### Spoločné pre perindopril a indapamid:

##### *Porucha funkcie obličiek*

V prípadoch ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

U niektorých hypertenzných pacientov bez predošlých zjavných obličkových lézií, a u ktorých renálne krvné testy potvrdzujú funkčnú renálnu insuficienciu, sa má liečba ukončiť, a ak je to možné znova začať, buď pri nižšej dávke alebo len s jednou zložkou lieku.

U týchto pacientov bude bežné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia terapeutической stabilizácie.

Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným srdcovým zlyhaním alebo so základným renálnym zlyhaním, vrátane stenózy renálnej artérie.

Liek sa zvyčajne neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličke.

##### *Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov*

V prípade preexistujúcej deplécie sodíka (zvlášť u pacientov so stenózou renálnej artérie) existuje riziko náhlej hypotenzie. Preto sa má vykonávať systematické sledovanie klinických príznakov deplécie vody a elektrolytov, ktorá môže nastať pri pridruženej epizóde hnačky alebo vracania.

U týchto pacientov sa má vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických elektrolytov.

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie fyziologického roztoku.

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. Po opätovnom dosiahnutí uspokojivého krvného objemu a krvného tlaku sa môže liečba znova začať, buď pri nižšej dávke alebo len s jednou zložkou lieku.

##### *Hladiny draslíka*

Kombinácia perindoprilu a indapamidu nezabraňuje vzniku hypokaliémie, obzvlášť u diabetických pacientov alebo u pacientov s renálnym zlyhaním. Tak ako pri ktoromkoľvek antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom sa má vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických hladín draslíka.

##### *Pomocné látky*

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

#### Súvisiace s perindoprilom:

##### *Kašeľ*

Pri používaní inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu bol zaznamenaný suchý kašeľ. Je charakteristický svojou perzistenciou a vymiznutím po vysadení liečby. V prípade výskytu tohto symptómu sa má uvažovať o iatrogénnej etiológii. Ak sa naďalej uprednostňuje preskripcia inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, môže sa zväziť pokračovanie liečby.

##### *Pediatrická populácia*

Účinnosť a znášateľnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich, samotného alebo v kombinácii, neboli stanovené.

*Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípade srdcovej insuficiencie, deplécie vody a elektrolytov, atď...)*

Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón bola pozorovaná obzvlášť pri výraznej deplícii vody a elektrolytov (obmedzená diéta bez príjmu sodíka alebo dlhodobá diuretická liečba), u pacientov, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho srdcového zlyhania alebo cirhózy s edémom a ascítom.

Blokovanie tohto systému inhibítorom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môže preto spôsobiť, obzvlášť v čase prvého podania a počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu s prejavom funkčnej renálnej insuficiencie.

Príležitostne môže mať táto akútny nástup, hoci zriedka, a môže sa prejaviť s rôznou latenciou.

V takýchto prípadoch sa má potom liečba začať nižšou dávkou a tá sa má postupne zvyšovať.

*Starší ľudia*

Pred začatím liečby sa majú vyšetriť funkcie obličiek a hladiny draslíka. Úvodná dávka sa následne upraví podľa odpovede krvného tlaku, najmä v prípade deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

*Ateroskleróza*

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, avšak zvláštna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrálnou cirkulačnou insuficienciou, kedy sa liečba začína nízkou dávkou.

*Renovaskulárna hypertenzia*

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Aj napriek tomu môžu byť inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu prínosné u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, ktorí čakajú na chirurgický zákrok, alebo keď uskutočnenie tohto zákroku nie je možné.

Ak je Noliprel forte A predpísaný pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom zariadení nízkou dávkou a majú sa monitorovať renálne funkcie a hladiny draslíka, pretože u niektorých pacientov došlo k vzniku funkčnej renálnej insuficiencie, ktorá sa upravila po zastavení liečby.

*Srdcové zlyhanie/závažná srdcová nedostatočnosť*

U pacientov s ťažkou srdcovou insuficienciou (stupeň IV) sa má liečba začať pod lekárske dohľadom zníženou úvodnou dávkou. Liečba beta-blokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá prerušiť: Inhibítory ACE sa má pridať k beta-blokátoru.

*Diabetickí pacienti*

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekárske dohľadom so zníženou začiatkovou dávkou.

U diabetických pacientov v minulosti liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom majú byť dôkladne monitorované hladiny glykémie, hlavne počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE (pozri časť 4.5).

*Etnické rozdiely*

Rovnako ako ostatné inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, perindopril je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u černochovo ako u ľudí iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalence stavov s nízkou hladinou renínu u hypertenznej černošskej populácie.

*Chirurgický zákrok/anestézia*

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézy spôsobovať hypotenziu, najmä ak je podané anestetikum látka s hypotenzným potenciálom.

Preto sa odporúča liečbu dlhodobo účinkujúcimi inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, ako je perindopril, podľa možnosti prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

#### *Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia*

Inhibítory ACE sa majú používať s opatnosťou u pacientov s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

#### *Hepatálne zlyhanie*

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltáčka, alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.8).

#### *Hyperkaliémia*

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid ...), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparíny, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol, iné inhibítory ACE, blokátory receptorov angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim). Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretik alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### *Súvisiace s indapamidom:*

##### *Rovnováha vody a elektrolytov*

##### *Hladiny sodíka*

Tieto majú byť skontrolované pred začatím liečby, potom v pravidelných intervaloch. Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť ešte častejšie u starších a u cirhotických pacientov (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môže spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Spolu so stratou chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

##### *Hladiny draslíka*

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Riziku zníženia hladín draslíka (< 3,4 mmol/l) sa má zabrániť u niektorých vysoko rizikových skupín, ako sú starší pacienti a/alebo podvyživené osoby, užívajúci viac liekov súbežne alebo nie, cirhotickí pacienti s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so srdcovým zlyhaním.

V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu kardioglykozidov a riziko vzniku porúch rytmu.

Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, tak ako bradykardia, pôsobí ako faktor, ktorý podporuje vznik závažných porúch rytmu, obzvlášť *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie vyšetřovanie hladín draslíka. Prvé vyšetřenie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby.

Ak sa zaznamenajú nízke hladiny draslíka, vyžaduje sa ich úprava.

#### *Hladiny vápnika*

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika v moči a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významne zvýšené hladiny vápnika môžu byť spojené s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade má byť pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok liečba zastavená.

#### *Glukóza v krvi*

Monitorovanie glukózy v krvi je dôležité u diabetických pacientov, obzvlášť pri nízkych hladinách draslíka.

#### *Kyselina močová*

Tendencia k vzniku záchvatov dny môže byť zvýšená u hyperurikemických pacientov.

#### *Funkcia obličiek a diuretiká*

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej alebo len mierne porušenej funkcii obličiek (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t.j. 220 μmol/l u dospelých).

U starších pacientov majú byť hodnoty plazmatických hladín kreatinínu upravené pri zohľadnení veku, telesnej hmotnosti a pohlavia pacienta podľa Cockroftovho vzorca:

$$cl_{cr} = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť}^2 / 0,814 \times \text{plazmatická hladina kreatinínu}$$

s: vekom vyjadreným v rokoch  
telesnou hmotnosťou v kg  
plazmatickou hladinou kreatinínu v mikromol/l

Tento vzorec platí u starších mužov a pre ženy sa má prispôbiť vynásobením výsledku koeficientom 0,85.

Hypovolémia, ktorá je výsledkom straty vody a sodíka spôsobenej diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Toto môže viesť k zvýšeniu hladín močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá žiadne nežiaduce následky pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, môže však zhoršiť už existujúcu poruchu funkcie obličiek.

#### *Športovci*

Športovci si majú uvedomiť, že tento liek obsahuje liečivo, ktoré môže vyvolať pozitívnu reakciu dopingových testov.

#### *Akútna myopia a sekundárny glaukóm so zatvoreným uhlom*

Sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu spôsobujúcu prechodnú myopiu a akútny glaukóm so zatvoreným uhlom. Neliečený akútny glaukóm so zatvoreným uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušiť užívanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zväziť rýchlu lekársku alebo operačnú liečbu. Rizikové faktory rozvoja glaukómu so zatvoreným uhlom môžu zahŕňať anamnézu sulfónamidovej alebo penicilínovej alergie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Spoločné pre perindopril a indapamid:*

#### **Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:**

**Lítium:** Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu v kombinácii s indapamidom spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

#### **Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:**



- **Baklofén:** Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorovať krvný tlak a v prípade potreby prispôbiť dávku antihypertenzíva.
- **Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) (vrátane aspirínu  $\geq 3$  g/deň):** ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistik, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže sa vyskytnúť zoslabenie antihypertenzného účinku. Súbežné použitie inhibítorov ACE a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s predošlou nedostatočnou funkciou obličiek. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie funkcií obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

**Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť:**

- **Imipramínové antidepresíva (tricyklické), neuroleptiká:** Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

**Súvisiace s perindoprilom:**

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

***Lieky indukujúce hyperkaliémiu***

Niektoré lieky alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, blokátory receptoru angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

**Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):**

**Aliskiren:** U diabetikov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek je riziko hyperkaliémie, zhoršenia renálnych funkcií a kardiovaskulárnej morbidity a mortality vyššie.

**Extrakorporálne terapie:** Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextransu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

**Sakubitril/valsartan:** Súbežné používanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvyšovať riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

**Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:**

- **Aliskiren:** U pacientov iných ako diabetických a pacientov s poruchou funkcie obličiek je riziko hyperkaliémie, zhoršenia renálnych funkcií a kardiovaskulárnej morbidity a mortality vyššie (pozri časť 4.4).
- **Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptoru angiotenzínu:** V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerotickou chorobou, srdcovým zlyhávaním

alebo s diabetom s konečným orgánovým poškodením, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptoru angiotenzínu spojená s častejším výskytom hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva systému renín–angiotenzín–aldosterón samostatne. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a blokátora receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s podrobným monitorovaním renálnej funkcie, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).

- Estramustín: Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).
- Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): Pacienti súbežne užívajúci kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).
- Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid...), draslík (soli): Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkalemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je súbežné použitie napriek tomu indikované, majú sa používať s opatnosťou a s častým monitorovaním draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu v prípade srdcového zlyhávania pozri časť „Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť“.

#### **Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:**

- Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce lieky): Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetických liekov (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento fenomén sa častejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Diuretiká nešetriace draslík: Pacienti užívajúci diuretiká a najmä tí s depléciou objemu a/alebo soli, môžu zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku a po začatí liečby inhibítorom ACE. Výskyt hypotenzného účinku možno znížiť prerušením diuretickej liečby, zvýšením objemu alebo príjmu soli pred začatím liečby s nízkymi a progresívnymi dávkami perindoprilu.  
*V prípade arteriálnej hypertenzie, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu soli/objemu, sa musí diuretická liečba ukončiť pred začatím liečby inhibítorom ACE, v tomto prípade diuretikum nešetriace draslík môže byť potom znovu zavedené, alebo sa musí inhibítor ACE začať podávať v nízkej dávke a postupne zvyšovať.*  
*V prípade diuretickej liečby kongestívneho srdcového zlyhania:* Inhibítor ACE sa má začať na veľmi nízkej dávke, po znížení dávky súvisiaceho diuretika nešetriaceho draslík.  
Vo všetkých prípadoch sa musí počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE monitorovať renálna funkcia (hladiny kreatinínu).
- Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón): S eplerenónom a spironolaktónom v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg na deň a s nízkymi dávkami inhibítorov ACE:  
Pri liečbe srdcového zlyhania triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.  
Pred začatím podávania kombinácie, skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.  
Odporúča sa podrobné sledovanie kaliémie a kreatinémie na začiatku raz týždenne počas prvého mesiaca liečby a následne mesačne.
- Racekadotril: Inhibítory ACE (napr. perindopril) sú známe tým, že spôsobujú angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom používaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke).

Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pacienti užívajúci súbežnú liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

**Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť:**

- Antihypertenzíva a vazodilatancia: Súbežné použitie týchto liekov môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi, alebo inými vazodilatanciami, môže ešte viac znížiť krvný tlak.
- Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid: Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).
- Anestetiká: Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík (pozri časť 4.4).
- Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín): U pacientov súčasne liečených inhibítormi ACE je zvýšené riziko angioedému, vzhľadom na gliptínom zníženú aktivitu dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV).
- Sympatomimetiká: Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.
- Zlato: nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (nátriumaurotiomalát) a súbežne inhibítormi ACE vrátane perindoprilu.

Súvisiace s indapamidom:

**Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:**

- Lieky vyvolávajúce torsades de pointes: Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi *torsades de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); antiarytmiká triedy III (amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); niektoré neuroleptiká (chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (pimozid); iné látky ako bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, i.v. vinkamín, metadón, astemizol, terfenadín. Prevencia nízkych hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu.
- Lieky znižujúce hladiny draslíka: amfotericín B (i.v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva: Zvýšené riziko nízkych hladín draslíka (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava; zvláštna pozornosť je potrebná v prípade liečby digitálisom. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.
- Digitálisové prípravky: Nízke hladiny draslíka podporujú toxické účinky digitálistu. Majú sa monitorovať hladiny draslíka a EKG a v prípade potreby sa má prehodnotiť liečba.
- Alopurinol: súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

**Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť:**

- Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén): Aj keď racionálne kombinácie sú pre niektorých pacientov prospešné, môže sa stále vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov s renálnym zlyhaním alebo diabetom). Má sa monitorovať draslík v sére a EKG a pokiaľ je potrebné, liečba sa má prehodnotiť.

- Metformín: Laktátová acidóza vyvolaná metformínom, spôsobená možnou funkčnou renálnou insuficienciou súvisiacou s diuretikami a najmä so sľučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 mikromol/l) u mužov a 12 mg/l (110 mikromol/l) u žien.
- Jódované kontrastné látky: V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko vzniku akútnej renálnej insuficiencie, najmä ak sú použité vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej zlúčeniny sa má vykonať rehydratácia.
- Vápnik (solí): Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.
- Ciklosporín, takrolimus: Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho ciklosporínu, aj pri stavoch bez deplécie solí a vody.
- Kortikosteroidy, tetrakozaktid (podávaný systémovo): Redukcia antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek tohto kombinovaného lieku na graviditu a laktáciu sa Noliprel forte A neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Noliprel forte A je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Noliprel forte A je kontraindikovaný počas laktácie. Pri rozhodnutí, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Noliprelom forte A, sa má preto vziať do úvahy význam tejto liečby pre matku.

##### Gravidita

##### Súvisiace s perindoprilom:

Použitie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie inhibítorov ACE je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítormi ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; avšak malý vzostup rizika nemožno vylúčiť. Pokiaľ je pokračujúca liečba inhibítorom ACE považovaná za nevyhnutnú, pacientkam, ktoré plánujú graviditu, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď je gravidita potvrdená, liečba inhibítormi ACE má byť ihneď ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

O expozícii inhibítormi ACE počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môže vyvolať humánnu fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydranión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak sa expozícia inhibítormi ACE vyskytovala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú prísne sledovať pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### Súvisiace s indapamidom:

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobé vystavenie účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny tok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu indapamidu počas gravidity.

### Dojčenie

Noliprel forte A je počas dojčenia kontraindikovaný.

#### Súvisiace s perindoprilom:

Pretože nie sú k dispozícii informácie týkajúce sa použitia perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a vhodnejšia je alternatívna liečba s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### Súvisiace s indapamidom:

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do materského mlieka u ľudí. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené.

Indapamid je veľmi podobný tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom, alebo až potlačením vylučovania mlieka.

Indapamid je počas dojčenia kontraindikovaný.

### Fertilita

#### Spoločné pre perindopril a indapamid

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov nepreukázali vplyv na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Nepredpokladá sa účinok na fertilitu u ľudí.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

#### Súvisiace s perindoprilom, indapamidom a Noliprelom forte A:

Dve liečivá, samostatne alebo kombinované v Noliprele forte A neovplyvňujú bdelosť, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s iným antihypertenzným liekom. Dôsledkom toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje znížená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### a. Súhrn bezpečnostného profilu

Podávanie perindoprilu inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a má tendenciu znižovať straty draslíka spôsobené indapamidom.

U štyroch percent pacientov liečených Noliprelom forte A sa vyskytla hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

Najčastejšie pozorované hlásené nežiaduce účinky sú:

- s perindoprilom: závraty, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, porucha zraku, vertigo, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, svrbenie, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

- s indapamidom: reakcie precitlivenosti, najmä dermatologické, u jedincov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických skúšaní a/alebo používaním po uvedení na trh a sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
<b>Infekcie a nákazy</b>	Rinitída	Veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Eozinofília	Menej časté*	-
	Agranulocytóza (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Aplastická anémia	-	Veľmi zriedkavé
	Pancytopenia	Veľmi zriedkavé	-
	Leukopénia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Hemolytická anémia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopenia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Hypersenzitivita (hlavne dermatologické reakcie u pacientov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie)	-	Časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	Menej časté*	-
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	Menej časté*	-
	Hyponatriémia (pozri časť 4.4)	Menej časté*	Neznáme
	Hyperkalcémia	-	Veľmi zriedkavé
	Deplécia draslíka s hypokaliémiou, závažná najmä u vysoko rizikovej populácie (pozri časť 4.4)	-	Neznáme
<b>Psychické poruchy</b>	Zmenená nálada	Menej časté	-
	Porucha spánku	Menej časté	-
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závraty	Časté	-
	Bolesť hlavy	Časté	Zriedkavé
	Parestézia	Časté	Zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
	Dysgeúzia	Časté	-
	Somnolencia	Menej časté*	-
	Synkopa	Menej časté*	Neznáme
	Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	Neznáme
Poruchy oka	Porucha zraku	Časté	Neznáme
	Myopia (pozri časť 4.4)	-	Neznáme
	Rozmazané videnie	-	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté	Zriedkavé
	Tinnitus	Časté	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté*	-
	Tachykardia	Menej časté*	-
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne smrteľné) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme
Poruchy ciev	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	Časté	Veľmi zriedkavé
	Vaskulitída	Menej časté*	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ (pozri časť 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospazmus	Menej časté	-
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté	-
	Zápcha	Časté	Zriedkavé
	Hnačka	Časté	-
	Dyspepsia	Časté	-
	Nauzea	Časté	Zriedkavé
	Vracanie	Časté	Menej časté
	Suchosť v ústach	Menej časté	Zriedkavé
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene	Hepatitída (pozri časť 4.4)	Veľmi	Neznáme

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
a žľových ciest		zriedkavé	
	Abnormálna funkcia pečene	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Časté	-
	Vyrážka	Časté	-
	Makulopapulárna vyrážka	-	Časté
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Angioedém (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Purpura	-	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté	-
	Fotosenzitívna reakcia	Menej časté*	Neznáme
	Pemfigoid	Menej časté*	
	Zhoršenie psoriázy	Zriedkavé*	-
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	-
	Toxická epidermálna nekrolýza	-	Veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté	-
	Možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus	-	Neznáme
	Artralgia	Menej časté*	-
	Myalgia	Menej časté*	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Obličková nedostatočnosť	Menej časté	-
	Akútne zlyhanie obličiek	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	-
	Bolesť na hrudi	Menej časté*	-
	Malátnosť	Menej časté*	-
	Periférny edém	Menej časté*	-
	Pyrexia	Menej časté*	-
	Únava	-	Zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina močoviny v krvi	Menej časté*	-
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Menej časté*	-
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Zriedkavé	-
	Zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	Zriedkavé	Neznáme



Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
	Zníženie hemoglobínu a hematokritu (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Neznáme
	Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	-	Neznáme
	Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	Pád	Menej časté*	-

\*Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní nežiaducich účinkov zistených zo spontánnych hlásení.

Boli hlásené prípady SIADH s inými ACE inhibítormi. SIADH môže byť považovaný za veľmi zriedkavý, ale možnú komplikáciu spojenú s liečbou ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom v prípade predávkovania je hypotenzia, niekedy sprevádzaná nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratmi, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy rovnováhy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

### Liečba

Prvé opatrenia, ktoré je potrebné prijať, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku výplachom žalúdka a/alebo podaním aktívneho uhlia s následnou obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov do normálu v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

Ak nastane výrazná hypotenzia, dá sa zvládnuť uložením pacienta do polohy ležmo so zníženou hlavou. V prípade potreby môže byť podaná intravenózna infúzia fyziologického roztoku alebo môže byť použitá iná metóda zväčšenia objemu.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa dá dialyzovať (pozri časť 5.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: perindopril a diuretiká, ATC kód: C09BA04

Noliprel forte A je kombinácia arginínovej soli perindoprilu, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, a indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika. Jeho farmakologické vlastnosti vychádzajú z vlastností každej tejto zložky branej oddelene, ako aj z aditívneho synergického účinku týchto dvoch liekov po ich kombinácii.

### Mechanizmus účinku

#### *Súvisiaci s Noliprelom forte A:*

Noliprel forte A vytvára aditívnu synergiu antihypertenzných účinkov jeho dvoch zložiek.

#### *Súvisiaci s perindoprilom:*

Perindopril je inhibítor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (inhibítor ACE), ktorý mení angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú látku; okrem toho tento enzým stimuluje sekréciu aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje degradáciu bradykinínu, vazodilatačnej látky, na neaktívne heptapeptidy.

Toto vedie k:

- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu,
- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko v svalu a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhodobej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa prejavuje aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi koncentraciami renínu.

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú neaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: zníženie *pre-loadu*,
- znížením celkovej periférnej rezistencie: zníženie *after-loadu*.

Štúdie uskutočnené u pacientov so srdcovou insuficienciou preukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu,
- zvýšenie regionálneho prietoku krvi v svalu.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

#### *Súvisiace s indapamidom:*

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretik. Indapamid inhibuje re-absorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a pôsobí antihypertenzne.

### Farmakodynamické účinky

#### *Súvisiace s Noliprelom forte A:*

U hypertenzných pacientov, nezávisle od veku, vykazuje Noliprel forte A od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu i v stoji. Tento antihypertenzný účinok trvá 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako jeden mesiac bez tachyfyaxie; ukončenie liečby nevedie k rebound efektu. Počas klinických štúdií vytvorilo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu antihypertenzný účinok, synergický vo vzťahu ku každému lieku podávanému samostatne.

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá, aktívne kontrolovaná štúdia hodnotila účinok kombinácie perindopril/indapamid v porovnaní s monoterapiou enalaprilom, na základe hodnotenia hypertrofie ĽK echokardiograficky.

V štúdiu PICXEL boli hypertenzní pacienti s hypertrofiou ĽK (definovanou ako index hmotnosti ľavej komory srdca (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> u mužov a > 100 g/m<sup>2</sup> u žien) randomizovaní buď na perindopril/indapamid 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril arginínu)/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne po dobu jedného roku. Dávka bola prispôbena podľa kontroly krvného tlaku, perindopril/indapamid až na 8 mg (množstvo zodpovedajúce 10 mg perindopril

arginínu) a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou perindoprilerginínu 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindoprilarginínu)/indapamid 0,625 mg (verzus 20 % s enalaprilom 10 mg).

Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine perindopril/indapamid (-10,1 g/m<sup>2</sup>) v porovnaní so skupinou na enalaprile (-1,1 g/m<sup>2</sup>) u celej populácie randomizovaných pacientov. Medziskupinový rozdiel v zmene LVMI bol -8,3 (95 % IS (-11,5;-5,0), p < 0,0001).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý s vyššími dávkami perindopril/indapamidu ako povolenými dávkami Noliprelu forte A.

Čo sa týka krvného tlaku, boli zistené priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii -5,8 mmHg (95 % IS (-7,9; -3,7), p < 0,0001) pre systolický krvný tlak a -2,3 mmHg (95 % IS (-3,6; -0,9), p = 0,0004) pre diastolický krvný tlak, a to v prospech skupiny s perindopril/indapamidom.

#### *Súvisiaca s perindoprilom:*

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: pri miernej až stredne ťažkej alebo ťažkej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku je pozorované v ľahu i v stoji.

Antihypertenzný účinok po jednotlivých dávkach je maximálny medzi 4. až 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín.

Stupeň reziduálnej blokády angiotenzín-konvertujúceho enzýmu po 24 hodinách je vysoký, približne 80 %.

U pacientov, ktorí reagujú na liečbu, sa normálny krvný tlak dosiahne po jednom mesiaci a udrží sa bez tachyfyaxie.

Vysadenie liečby nemá na hypertenziu rebound účinkov.

Perindopril má vazodilatačné účinky a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych kmeňov, upravuje histomorfometrické zmeny v rezistencii artérií a spôsobuje zmenšenie hypertrofie ľavej komory.

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

Kombinácia inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko vzniku hypokaliémie, ktoré je spojené so samotným diuretikom.

#### *Súvisiaca s indapamidom:*

Indapamid, ako monoterapia, má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzný účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkovej cievnnej rezistencie a periférnej cievnnej rezistencie arteriál.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plató, kým nežiaduce účinky sa ďalej zhoršujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u hypertenzných pacientov indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triglyceridy, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u diabetických hypertenzných pacientov.

#### *Údaje z klinického skúšania duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):*

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypertenzie.

Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorm receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

#### Pediatrické použitie

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre použitie Noliprelu forte A u detí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Súvisiace s Noliprelom forte A:*

Súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu nemení ich farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s ich oddeleným podávaním.

#### *Súvisiace s perindoprilom:*

##### Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindoprilarginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

##### Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

##### Biotransformácia

Perindopril je prodrug. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

##### Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

##### Linearita/nelinearita

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

##### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia:*

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.

*Porucha funkcie obličiek:*

Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poškodenia (klírensu kreatinínu).

*V prípade dialýzy:*

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

*Cirhóza:*

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

*Súvisiace s indapamidom:*

#### Absorpcia

Indapamid je z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbovaný.

Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.

#### Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

#### Biotransformácia a eliminácia

Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemerne 18 hodín). Opakované podanie nevedie k akumulácii. Vylučovanie je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

#### Osobitné skupiny pacientov

*Porucha funkcie obličiek:*

Farmakokinetika sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemení.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Noliprel forte A má oproti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. U potkana sa renálne prejavy nezdarujú byť potenciované. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a maternotoxicitu u potkanov bez akéhokoľvek teratogénneho účinku.

Aj napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavili až v dávkových hladinách, ktoré v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami predstavujú veľmi vysokú bezpečnostnú rezervu.

Predklinické štúdie uskutočnené oddelene s perindoprilom a indapamidom nepotvrdili genotoxický alebo karcinogénny potenciál. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu alebo teratogenitu a fertilita nebola poškodená.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro:*

monohydrát laktózy

magnéziumstearát (E470B)

maltodextrín

koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

*Filmotvorná vrstva:*

glycerol (E422)

hypromelóza (E464)

makrogol 6000

magnéziumstearát (E470B)

oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Obal uchovávajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

14, 20, 28, 30 alebo 50 tabliet v bielom polypropylénovom obale na tablety vybavenom reduktorom prietoku z polyetylénu s nízkou hustotou a bielou nepriehľadnou zátkou z polyetylénu s nízkou hustotou obsahujúcou biele gélové vysúšadlo.

Veľkosť balenia: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 alebo 1 x 50 tabliet

2 x 28, 2 x 30 alebo 2 x 50 tabliet

3 x 30 tabliet

10 x 50 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

ul. Annopol 6B

03-236 Varšava

Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0490/06-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. novembra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2018