

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Noliprel Bi-forte A
10 mg/2,5 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 6,79 mg perindoprilu, čo zodpovedá 10 mg perindoprilarginínu a 2,5 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.
Biela okrúhla filmom obalená tableta, s priemerom 8 mm a polomerom zakrivenia 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Noliprel Bi-forte A je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie u pacientov už kontrolovaných perindoprilom a indapamidom, ktoré sa podávajú súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia (pozri časť 4.4)

U starších ľudí musia byť plazmatické hladiny kreatinínu upravené vo vzťahu k veku, hmotnosti a pohlaviu. Starší pacienti sa môžu liečiť, ak je funkcia obličiek normálna a po prehodnotení odozvy krvného tlaku.

Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

Pri ťažkej a stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 60 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

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 funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Noliprelu Bi-forte A u detí a dospievajúcich doteraz nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Noliprel Bi-forte A sa nemá používať u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor ACE,
- anamnéza angioedému (Quinckeho edém) 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 užívanie Noliprelu Bi-forte A s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- súbežné používanie s liečbou sakubitriľom/valsartanom. Liečba Noliprelom Bi-forte A sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (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 a stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 60 ml/min),
- hepatálna encefalopatia,
- ťažká porucha funkcie pečene,
- hypokaliémia,

Súvisiace s Noliprelom Bi-forte A:

- precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

- dialyzovaných pacientov,
- pacientov s neliečeným dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním.

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 opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokainamid, 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/angioneurotický edém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8), bol zriedkavo hlásený angioneurotický edém 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 adekvátna 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 inhibítorov ACE. Črevný

angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

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. Ak je liečba sakubitriľom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie ACE inhibítorov s NEP inhibítormi (napr. racekadotriľ), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotriľom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítor, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Boli zaznamenané jednotlivé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli pretrvávajúce, život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie pri užívaní inhibítorov 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 hyperaldosteronizmom 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:

Hepatická encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatickú encefalopatiu, ktorá môže prechádzať do hepatickej kómy. 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 a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 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 terapeutickej stabilizácie.

Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním 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 pre-existujúcej 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, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Hladina sodíka

Noliprel Bi-forte A obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 zlyhávania alebo cirhózy s edémom a ascitom.

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 prejavovať 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. Liečba Noliprelom Bi-forte A nie je vhodná u pacientov so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, pretože sa má začať v nemocničnom zariadení dávkou nižšou, ako je jedna dávka Noliprelu Bi-forte A.

Srdcové zlyhávanie/závažná srdcová nedostatočnosť

U pacientov s ťažkou srdcovou insuficienciou (stupeň IV) nie je liečba Noliprelom Bi-forte A vhodná, pretože sa má začať pod lekárske dohľadom zníženou úvodnou dávkou. Liečba betablokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá prerušiť: inhibítor ACE sa má pridať k betablokátoru.

Diabetickí pacienti

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) nie je liečba Noliprelom Bi-forte A vhodná, pretože liečba sa má začať pod lekárske dohľadom so zníženou začiatočnou 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 prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu u hypertenznej černošskej populácie.

Chirurgický zákrok/anestézia

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie 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

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

Hepatálne zlyhanie:

Inhibitory 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 inhibitory 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 lekársnym dohľadom (pozri časť 4.8).

Hyperkaliémia

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, ACE inhibitory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. 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 diuretík (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 inhibitory ACE, blokátory receptorov angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, inhibitory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibitory a majú byť monitorované sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. 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. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. 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 zlyhávaním.

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 vyšetrowanie hladín draslíka. Prvé vyšetrowenie 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 vyšetrowením funkcie prištítyných 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:

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

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 renálnou funkciou, môže však zhoršiť už existujúcu renálnu poruchu.

Športovci

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

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy a deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený akútny glaukóm so uzavretým 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 s uzavretým 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 kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň):** ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistík, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže sa vyskytnúť zoslabenie antihypertenzného účinku. Súbežné použitie inhibítorov ACE a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia funkcií obličiek, 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 zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). 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 používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych medziach, u niektorých pacientov liečených Noliprelom Bi-forte A sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, blokátory receptora angiotenzínu II, NSAIDs, heparíny, imunosupresíva, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Noliprelu Bi-forte s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

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 zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

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 receptora angiotenzínu:** V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerotickou chorobou, srdcovým zlyháváním alebo s diabetom s konečným orgánovým poškodením, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora 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 blokáda (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).
- **Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid), draslík (soli):** Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je súbežné použitie napriek tomu indikované, majú sa používať s opatrnosťou 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 hypotenzie 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 zlyhávania: 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 eplerenómom a spironolaktómom v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg na deň a s nízkymi dávkami inhibítorov ACE:
Pri liečbe srdcového zlyhávania 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.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť:

- Antihypertenzíva a vazodilatanciá: 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 prokaínamid: Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).
- Anestetiká: Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík.
- 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 okrem iného:
 - antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
 - antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol),
 - niektoré antipsychotiká
fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
benzamidyl (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol),
iné antipsychotiká (napr. pimozyd),
iné látky (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, moxifloxacin, pentamidín, sparfloxacin, vinkamín i.v., 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 slučkovými 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 (soli):** Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.
- **Cyklosporín, takrolimus:** Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, 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 Bi-forte A neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Noliprel Bi-forte A je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Noliprel Bi-forte A nie je odporúčaný počas laktácie. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Noliprelom Bi-forte A sa má vykonať po zvážení dôležitosti 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 (znížené renálne funkcie, oligohydramnión, 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 funkcií 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).

Dojčenie

Noliprel Bi-forte A nie je odporúčaný počas dojčenia .

Súvisiace s perindoprilom:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a je preferovaná alternatívna liečba s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä ak je dojčené dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Súvisiace s indapamidom:

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

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

Indapamid nie je odporúčaný počas dojčenia .

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

Dve liečivá, samostatne alebo kombinované v Nolipreli Bi-forte A nemajú vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom, 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 stratu draslíka spôsobené indapamidom. U 6 % pacientov liečených Noliprelom Bi-forte A sa vyskytla hypokaliémia (hladiny 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 spazmy a asténia.
- s indapamidom: hypersenzitivita, prevažne dermatologická, u jedincov s predispozíciou alergických a astmatických reakcií a makulopapulárna vyrážka.

b Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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
Infekcie a nákazy	Rinitída	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Menej časté*	-
	Agranulocytóza (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Aplastická anémia	-	Veľmi zriedkavé
	Pancytopenia	Veľmi zriedkavé	-
	Leukopénia (pozri časť 4.4)	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
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (hlavne dermatologické reakcie u pacientov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie)	-	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	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
Psychické poruchy	Zmenená nálada	Menej časté	-
	Porucha spánku	Menej časté	-

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté	-
	Bolesť hlavy	Časté	Zriedkavé
	Parestézia	Časté	Zriedkavé
	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
	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	Neznáme
	Choroidálna efúzia	-	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*	-
	Raynaudov fenomén	Neznáme	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ (pozri časť 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospazmus	Menej časté	-
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé	-

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
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
Poruchy pečene a žlčových ciest	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Hepatitída (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Abnormálna funkcia pečene	-	Veľmi zriedkavé
	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 spazmy	Časté	Neznáme
	Možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus	-	Neznáme
	Artralgia	Menej časté*	-
	Myalgia	Menej časté*	Neznáme
	Svalová slabosť	-	Neznáme
	Rabdomyolýza	-	Neznáme
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	Asténia	Časté	-

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA a reakcie v mieste podania	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Perindopril	Indapamid
	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
	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
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	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 zriedkavú, 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 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 Bi-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 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 dlhotrvajúcej 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.

Súvisiaci s indapamidom:

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretík. 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 Bi-forte A:

U hypertenzných pacientov, nezávisle od veku, vykazuje Noliprel Bi-forte A od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu alebo v stojí.

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 masy ľavej komory srdca (LVMI) > 120 g/m² u mužov a > 100 g/m² u žien) randomizovaní buď na perindopril terc-butylamín 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindoprilarginínu)/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne po dobu jedného roku. Dávka bola prispôbená podľa kontroly krvného tlaku, perindopril terc-butylamín až na 8 mg (množstvo zodpovedajúce 10 mg perindoprilarginínu) a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou perindopril terc-butylamínu 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/m²) v porovnaní so skupinou na enalapril (-1,1 g/m²) 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 dávkou perindopril 8 mg (množstvo zodpovedajúce 10 mg perindoprilarginínu)/indapamid 2,5 mg.

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.

Súvisiace 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 a v stojí.

Antihypertenzný účinok po jednotlivej dávke je maximálny medzi 4. a 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 účinok.

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.

Súvisiace 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 cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriol.

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 diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA-NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes 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 hypotenzie. 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 Endpoint) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s Noliprelom Bi-forte A:

Spoločné 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 použitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, soľ perindoprilarginínu 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 poruchy (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 (priemer 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

Kombinácia perindopril/indapamid 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.

Súvisiace s perindoprilom:

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky, s reverzibilným poškodením.

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne znaky embryotoxicity alebo teratogenity. Avšak pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupiny, sa ukázalo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo vedie k úmrtiu plodu a vrodeným chybám u hlodavcov a králikov: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Fertilita nebola poškodená u samcov ani u samíc potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

Súvisiace s indapamidom:

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40- až 8 000-násobne vyššie ako terapeutická dávka) viedli k zosilneniu diuretických účinkov indapamidu. Hlavné príznaky otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podávaným intravenózne alebo intraperitoneálne súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t.j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu alebo teratogenitu a fertilita nebola poškodená.

Testy na mutagénne a karcinogénne účinky indapamidu boli negatívne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

monohydrát laktózy

stearát horečnatý(E470B)

maltodextrín

koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Filmová vrstva:

glycerol (E422)

hypromelóza (E464)

makrogol 6000

stearát horečnatý (E470B)

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Obal uchovávať dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosti 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

58/0117/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. februára 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2021