

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lopridam 4 mg/1,25 mg/5 mg  
Lopridam 4 mg/1,25 mg/10 mg  
Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg  
Lopridam 8 mg/2,5 mg/10 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Lopridam 4 mg/1,25 mg/5 mg

Každá tableta obsahuje 4 mg perindoprilium-bumínu, čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu a 5 mg amlodipínu vo forme amlodipínium-bezylátu.

#### Lopridam 4 mg/1,25 mg/10 mg

Každá tableta obsahuje 4 mg perindoprilium-bumínu, čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu a 10 mg amlodipínu vo forme amlodipínium-bezylátu.

#### Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg

Každá tableta obsahuje 8 mg perindoprilium-bumínu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu a 5 mg amlodipínu vo forme amlodipínium-bezylátu.

#### Lopridam 8 mg/2,5 mg/10 mg

Každá tableta obsahuje 8 mg perindoprilium-bumínu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu a 10 mg amlodipínu vo forme amlodipínium-bezylátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Lopridam 4 mg/1,25 mg/5 mg: tmavoružové mramorované okrúhle tablety s priemerom 7 mm, s vyrazeným "4 1,25 5" na jednej strane.

Lopridam 4 mg/1,25 mg/10 mg: bledoružové okrúhle tablety s priemerom 9,4 mm, s vyrazeným "4 1,25 10" na jednej strane.

Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg: ružové mramorované okrúhle tablety s priemerom 9,4 mm, s vyrazeným "8 2,5 5" na jednej strane.

Lopridam 8 mg/2,5 mg/10 mg: tmavoružové mramorované okrúhle tablety s priemerom 9,4 mm, s vyrazeným "8 2,5 10" na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Lopridam je indikovaný ako substitučná liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorí už sú kontrolovaní perindoprilom/indapamidom a amlodipínom podávanými v rovnakých dávkach.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Pacienti majú užívať takú kombináciu síl, ktorá zodpovedá ich predchádzajúcej liečbe.

Obvyklá dávka Lopridamu je 1 tableta denne ako jednotlivá dávka.

*Starší ľudia (pozri časť 4.4)*

Eliminácia perindoprilátu je u starších osôb znížená (pozri časť 5.2). Liečba sa má začať po zhodnotení odpovede krvného tlaku a funkcie obličiek.

*Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)*

V súvislosti s perindoprilom/indapamidom

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

Pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min) je Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg a Lopridam 8 mg/2,5 mg/10 mg kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

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

Bežné lekárske sledovanie bude zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

V súvislosti s amlodipínom

Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nie sú v priamom vzťahu so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča normálne dávkovanie. Amlodipín nie je dialyzovateľný (pozri časť 5.2).

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

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene je Lopridam kontraindikovaný. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Lopridam podávať s opatrnosťou, keďže u týchto pacientov nebolo stanovené odporúčané dávkovanie pre amlodipín.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Lopridamu u detí a dospelých nebola stanovená. Lopridam sa nemá používať u detí a dospelých.

Spôsob podávania

Tableta sa užíva najlepšie ráno a pred jedlom.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na iné sulfónamidy, na dihydropyridínové deriváty, na akýkoľvek iný inhibítor ACE alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4).
- Súbežné použitie s liečbou sakubitriľom/valsartanom. Liečba Lopridamom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Hereditárny/idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi aliskirén 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).
- Pacienti s mimotelovou liečbou vedúcou ku kontaktu krvi so záporne nabitým povrchom (pozri časť 4.5).
- Pacienti s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie v jednej funkčnej obličke (pozri časť 4.4).
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min).
- Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 60 ml/min) pre Lopridam obsahujúci kombináciu perindopril/indapamid v dávkach 8 mg/2,5 mg (t.j. Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg a 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- Hepatálna encefalopatia.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Hypokaliémia.
- Kombinácia s liečivami, ktoré nie sú antiarytmiká, ale spôsobujú arytmiu typu torsades de pointes (pozri časť 4.5)
- Pacienti na dialýze.
- Pacienti s neliečeným dekompenzovaným zlyhávaním srdca.

- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokovej časti ľavej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia vzťahujúce sa na jednotlivé zložky, ako je uvedené nižšie, sa majú aplikovať aj pre fixnú kombináciu Lopridamu.

##### Upozornenia

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

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženie funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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.

##### *Lítium*

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

##### *Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a 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 už prítomnú 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 prejav infekcie (napr. bolesť v krku, horúčka) (pozri časti 4.5 a 4.8).

##### *Renovaskulárna hypertenzia*

Ak sú pacienti s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie v jednej funkčnej obličke liečení inhibítormi ACE, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej nedostatočnosti (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť prispievajúci faktor. Strata renálnych funkcií sa môže prejavovať len malými zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s jednostrannou stenózou renálnej artérie.

##### *Precitlivosť/angioedém*

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu boli zriedkavo pozorované prípady angioedému tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tieto sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril okamžite vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie, aby sa zabezpečilo úplné vymiznutie symptómov pred prepustením pacienta. V prípadoch, keď sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmiernení symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, keď je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť primeraná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov čiernej rasy užívajúcich inhibítory ACE bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

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

Pri súbežnom užívaní iných liekov, ktoré môžu spôsobiť angioedém, je možné zvýšené riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriplom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriplu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotriplom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotriplom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo zaznamenaný intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); 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 ukončení podávania inhibítora ACE. Intestinálny angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

#### *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 blanokridlovcov (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 LDL aferézy*

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 prerušením liečby inhibítorom ACE pred každou aferézou.

#### *Pacienti na hemodialýze*

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

#### *Primárny aldosteronizmus*

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície RAS. Preto sa u týchto pacientov neodporúča používanie Lopridamu.

#### *Gravidita*

Inhibítory ACE sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade stanovenej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE, a ak je to vhodné, čo najskôr začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### *Hepatická encefalopatia*

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatickú encefalopatiu, ktorá môže progredovať do hepatickej kómy. V takomto prípade sa má podávanie diuretika ihneď ukončiť.

### *Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm so zatvoreným uhlom*

Sulfónamidy alebo deriváty sulfónamidov môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu so zatvoreným uhlom. Medzi symptómy patrí akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť oka, ktoré sa zvyčajne vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. 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 zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchlu lekársku alebo operačnú liečbu. Rizikové faktory rozvoja glaukómu so zatvoreným uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamidy alebo penicilíny.

### *Fotosenzitivita*

Pri tiazidových a tiazidom príbuzných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak je opätovné podávanie diuretik považované za nevyhnutné, odporúča sa chrániť miesta vystavené slnku alebo umelému UVA žiareniu.

### *Športovci*

Pozornosť športovcov má byť upriamená na fakt, že tento liek obsahuje liečivo indapamid, ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

### Opatrenia na použitie

#### *Funkcia obličiek*

- V prípadoch ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kombináciou perindopril/indapamid kontraindikovaná.
- Pre pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je kontraindikovaná liečba Lopridamom obsahujúcou kombináciu perindopril/indapamid v dávkach 8 mg/2,5 mg (t.j. Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg a 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- U niektorých pacientov s hypertenziou bez predošlých náznakov obličkových lézií a u ktorých renálne krvné testy potvrdzujú funkčnú renálnu insuficienciu, sa má liečba ukončiť, a ak je to možné, znova začať, buď v 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 zlyháváním srdca alebo so základným renálnym zlyhaním vrátane stenózy renálnej artérie.
- Liek sa obvykle neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličke.
- Tiazidové a tiazidom príbuzné diuretiká sú úplne účinné len pri normálnej alebo len mierne narušenej funkcii obličiek (sérový kreatinín pod 25 mg/l, t. j. 220 µmol/l u dospelých osôb).
- U starších osôb sa majú hodnoty plazmatických koncentrácií kreatinínu upraviť tak, aby zohľadňovali vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta podľa Cockroftovho vzorca:  
$$CL_{cr} = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 0,814 \times \text{plazmatická koncentrácia kreatinínu}$$

pričom: vek je vyjadrený v rokoch  
telesná hmotnosť v kg  
plazmatická koncentrácia kreatinínu v µmol/l

Tento vzorec je vhodný pre 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 koncentrácií močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá žiadne nepriaznivé dôsledky pre jedincov s normálnou funkciou obličiek, môže však zhoršiť už existujúcu poruchu funkcie obličiek.
- Amlodipín sa môže používať v bežných dávkach u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek.
- Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

### *Hypotenzia a deplécia vody a sodíka*

- Pacienti liečení perindoprilom/indapamidom sú vystavení riziku náhlej hypotenzie
- v prípade už existujúcej deplécie sodíka (zvlášť u jedincov so stenózou renálnej artérie). 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 izotonického fyziologického roztoku.
- Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pre pokračovanie v liečbe. Po opätovnom dosiahnutí uspokojivého krvného objemu a krvného tlaku sa môže liečba znova začať, buď pri nižšej dávke alebo len s jednou zložkou lieku.
- Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón perindoprilom bola pozorovaná zvlášť pri výraznej deplécii vody a elektrolytov (prísna diéta bez príjmu sodíka alebo dlhodobá diuretická liečba) u pacientov, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho zlyhávania srdca alebo cirhózy s edémom a ascitom.
- Blokovanie tohto systému inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín 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 to môže mať 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.
- Plazmatická hladina sodíka sa má stanoviť pred začatím liečby indapamidom a potom v pravidelných intervaloch. Pokles hladiny sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, a preto je nevyhnutné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť ešte častejšie u starších pacientov a u pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže vyvolať hyponatriémiu, niekedy s veľmi závažnými následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môžu byť zodpovedné za dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súbežná strata chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

### *Hladiny draslíka*

- Kombinácia indapamidu s perindoprilom nezabráni nástupu hypokaliémie, najmä u pacientov s diabetom alebo u pacientov s renálnym zlyhaním. Rovnako ako pri akomkoľvek inom antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom sa majú pravidelne monitorovať hladiny draslíka v plazme.
- Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).
- Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu. Medzi rizikové faktory rozvoja hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol, iné ACE inhibítory, antagonisty receptora angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresívne liečivá, ako je 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 liečiv považuje za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

- Deplécia draslíka s hypokaliémiou predstavuje hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami.
- Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčíka v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčík upravený.
- Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti so závažnou hypokaliémiou.
- Riziku zníženia hladín draslíka ( $< 3,4$  mmol/l) sa má predísť u niektorých vysoko rizikových skupín, ako sú starší pacienti a/alebo podvyživené osoby, liečení viacerými liekmi súbežne alebo bez ďalšej liečby, pacienti s cirhózou a edémom a ascitom, pacienti s koronárnou chorobou srdca a pacienti so zlyhávaním srdca.
- V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu srdcových glykozidov a riziko vzniku porúch rytmu.
- Ohrozené sú aj osoby s dlhým QT intervalom kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, podobne ako aj bradykardia, je potom predisponujúcim faktorom vzniku závažných arytmií, najmä torsades de pointes, ktoré môžu byť smrteľné.
- Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie vyšetrenie hladín draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby.
- Ak sú zistené nízke hladiny draslíka, je potrebná ich úprava.

#### *Hladiny vápnika*

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

#### *Hladiny horčíka*

Je preukázané, že tiazidy a podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### *Kyselina močová*

U pacientov so zvýšenými hladinami kyseliny močovej môže byť zvýšená tendencia k záchvatom dny.

#### *Renovaskulárna hypertenzia*

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

Ak je Lopridam predpísaný pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom zariadení s nízkou dávkou a má sa monitorovať funkcia obličiek a hladiny draslíka, keďže u niektorých pacientov sa rozvinula funkčná renálna insuficiencia, ktorá sa upravila po ukončení liečby.

#### *Ateroskleróza*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus vzniku 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 lekársym dohľadom (pozri časť 4.8).

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby, ako aj pri zvyšovaní dávky, treba postupovať s

opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé monitorovanie.

#### *Zlyhávanie srdca/závažná srdcová nedostatočnosť*

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií zahrňujúcej pacientov so závažným zlyhávaním srdca (podľa NYHA III a IV) bol zaznamenaný vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti. U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (stupeň IV) sa má liečba perindoprilom začať pod lekársnym dohľadom s nižšou úvodnou dávkou. Liečba pacientov s hypertenziou a koronárnou insuficienciou betablokátormi sa nemá prerušiť: inhibítor ACE sa má pridať k betablokátoru.

#### *Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia*

Inhibítory ACE sa majú podávať s opatrnosťou pacientom s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

#### *Hypertenzná kríza*

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

#### *Pacienti s diabetom*

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekársnym dohľadom s nižšou úvodnou dávkou.

Hladiny glykémie sa majú podrobne monitorovať u pacientov s diabetom, ktorí boli predtým liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítorom ACE (pozri časť 4.5), alebo počas liečby indapamidom, najmä ak sú hladiny draslíka nízke.

#### *Etnické rozdiely*

Rovnako ako iné inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, aj perindopril je zrejme menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

#### *Operácia/anestézia*

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín môžu v prípade anestézie spôsobovať hypotenziu, najmä ak je podané anestetikum liečivo s hypotenzným potenciálom.

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

#### *Kašeľ*

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

#### *Starší ľudia*

Pred začatím liečby perindoprilom sa má vyšetriť funkcia 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.

U starších osôb sa má zvyšovanie dávky amlodipínu vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Účinnosť a znášanlivosť Lopridamu u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

#### *Upozornenie na pomocné látky*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

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

##### Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus; trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

##### Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Zložka lieku	Interakcia s	Popis interakcie
perindopril	aliskirén	U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek je riziko hyperkaliémie, zhoršenia renálnych funkcií a kardiovaskulárnej morbidity a mortality vyššie.
	sakubitril/valsartan	Súbežné použitie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).
	mimotelová liečba	Mimotelová liečba vedúca ku kontaktu krvi so záporne nabitým povrchom ako je dialýza alebo hemofiltrácia pomocou vysoko priepustných membrán (napr. polyakrylonitrilové membrány a aferéza nízkodenzitných lipoproteínov pomocou dextran-sulfátu, vzhľadom na zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je takáto liečba vyžadovaná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

##### Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Zložka lieku	Interakcia s	Popis interakcie
perindopril	aliskirén	U iných pacientov ako sú diabetici alebo u 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 angiotenzínového receptora	V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerózou, zlyhávaním srdca alebo s diabetom s orgánovým poškodením v koncovom štádiu, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom angiotenzínového receptora spojená s častejším výskytom hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho systém 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).
	draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík	Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad soli obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu v prípade zlyhávania srdca pozri časť „Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť“.
perindopril/ indapamid	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).
amlodipín	dantrolén (infúzia)	U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciového kanála, ako je amlodipín.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

Zložka lieku	Interakcia s	Popis interakcie
perindopril	antidiabetiká (inzulín, perorálne liečivá s hypoglykemickým účinkom)	Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne antidiabetiká) môže spôsobiť zosilnenie účinku pri znížení hladiny 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	U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zväčšením objemu alebo príjmom solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu. <i>Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca liečba diuretikom mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE v nízkej a postupne sa zvyšujúcej dávke.</i>

		<p><i>Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE vo veľmi nízkej dávke, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík.</i></p> <p>Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.</p>
	draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)	<p>S eplerenónom a spironolaktónom v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg na deň a s nízkymi dávkami inhibítorov ACE: Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II-IV (podľa NYHA) s ejekčnou frakciou &lt; 40 % a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a kľčkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.</p> <p>Pred začatím podávania kombinácie, skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.</p> <p>Odporúča sa podrobné sledovanie kaliémie a kreatinémie na začiatku raz týždenne počas prvého mesiaca liečby a následne mesačne.</p>
	racekadotril, inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).
	trimetoprim, kotrimoxazol (trimetoprim/sulfameto xazol)	Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní cilazaprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfameto xazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid (pozri časť 4.4).
	cyklosporín	Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia.
	heparín	Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom.
indapamid	lieky vyvolávajúce torsades de pointes	<p>Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.</p> <p>Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatrnosťou 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.</p> <p>Prevenca nízkych hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu.</p>
	lieky znižujúce hladiny draslíka	Amfoteriín 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 srdcovými glykozidmi. Majú sa používať laxatíva, ktoré nie sú stimulačné.
	srdcové glykozidy	Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom srdcových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.
	alopurinol	Súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
perindopril /indapamid	baklofén	Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.
	nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň)	Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistík, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k zoslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcií obličiek, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, predovšetkým u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie 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.
amlodipín	inhibítory CYP3A4	Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže spôsobiť signifikantné zvýšenie expozície amlodipínu majúce za následok zvýšené riziko hypotenzie. Klinický význam týchto farmakokinetických zmien môže byť výraznejší u starších pacientov. Odporúča sa dôkladné klinické pozorovanie pacientov a môže byť potrebná aj úprava dávky.
	takrolimus	Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný s amlodipínom. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.
	inhibítory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)	Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

#### Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť

Zložka lieku	Interakcia s	Popis interakcie
perindopril	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	Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).

	kortikosteroidy alebo prokainamid	
	anestetiká	Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík (pozri časť 4.4).
	gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)	U pacientov súbežne liečených inhibítorom 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 (aurotiomaleinanom sodným) a súbežne inhibítormi ACE vrátane perindoprilu.
indapamid	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 s kľúčovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické koncentrácie kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/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 koncentrácií vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.
	cyklosporín, takrolimus	Riziko zvýšených koncentrácií 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).
perindopril/ indapamid	imipramínové antidepresíva (tricyklické), neuroleptiká	Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).
amlodipín	induktory CYP3A4	Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i> – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej. Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu

	s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.
iné antihypertenzíva	Účinok amlodipínu na zníženie krvného tlaku sa sčítava s účinkami iných iných liekov znižujúcich krvný tlak.
cyklosporín	U zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii neboli vykonané žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom, s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, keď bolo pozorované variabilné zvýšenie koncentrácie cyklosporínu (v priemere 0% - 40%). U pacientov s transplantovanou obličkou užívajúcich amlodipín treba zvážiť monitorovanie hladiny cyklosporínu a v prípade potreby znížiť dávku cyklosporínu.
simvastatín	Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vedie k 77-percentnému zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je dávka simvastatínu obmedzená na 20 mg denne.
atorvastatín, digoxín, warfarín	V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Lopridam sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Lopridam je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Lopridam sa neodporúča počas laktácie. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Lopridamom, sa má vykonať po zvážení dôležitosti liečby pre matku.

##### Gravidita

###### *Súvisiace s perindoprilom*

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov 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 u ľudí dôjsť k fetotoxickému účinku (znížené funkcie obličiek, 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).

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

#### *Súvisiace s amlodipínom*

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Použitie v tehotenstve sa odporúča len vtedy, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatívna liečba a ak samotná choroba nesie väčšie riziko pre matku i plod.

#### Dojčenie

Lopridam sa počas dojčenia neodporúča.

Účinok kombinácie perindopril+indapamid+amlodipín na dojčatá nie je známy.

#### *Súvisiace s perindoprilom*

Obmedzené údaje preukazujú nízke hladiny perindoprilu a jeho aktívneho metabolitu v materskom mlieku, preto sa neočakáva významný klinický účinok na dojčené deti.

#### *Súvisiace s indapamidom*

Nie sú dostupné žiadne údaje o množstve indapamidu v materskom mlieku. 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. Dávky tiazidových diuretík používané na potlačenie laktácie sú oveľa vyššie ako terapeutické dávky týchto diuretík pri esenciálnej hypertenzii. Pri typických antihypertenzných dávkach neboli hlásené žiadne prípady supresie laktácie.

Indapamid sa počas dojčenia neodporúča.

#### *Súvisiace s amlodipínom*

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. V ďalších štúdiách sa zistila nižšia relatívna dávka u dojčiat alebo nedetegovateľné hladiny amlodipínu v materskom mlieku. Obmedzené údaje ukazujú nedetegovateľné hladiny amlodipínu v plazme dojčených detí.

#### Fertilita

##### *Súvisiace s perindoprilom a indapamidom*

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch nepreukázali vplyv na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Nepredpokladá sa účinok na ľudskú fertilitu.

##### *Súvisiace s amlodipínom*

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciového kanála boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdií na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

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

Lopridam má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ak pacienti užívajúci Lopridam majú závraty, bolesti hlavy, pociťujú únavu alebo nevoľnosť, môže sa znížiť schopnosť reagovať. Opatrnosť sa odporúča najmä na začiatku liečby.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súvisiace s perindoprilom/indapamidom

###### *Súhrn bezpečnostného profilu*

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

U štyroch percent pacientov liečených kombináciou perindopril arginín/indapamid 5 mg/1,25 mg sa vyskytla hypokaliémia (hladiny draslíka < 3,4 mmol/l).

U šiestich percent pacientov liečených kombináciou perindopril arginín/indapamid 10 mg/1,25 mg sa vyskytla hypokaliémia (hladiny draslíka < 3,4 mmol/l).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú:

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

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

*Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov*

Počas liečby perindoprilom/indapamidom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť 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 osôb s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie)	-	časté
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	zriedkavé	-
<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*	menej časté
	hyperkalciémia	-	veľmi zriedkavé
	hypokaliémia (pozri časť 4.4)	-	časté
	hypochlorémia		zriedkavé
	hypomagneziémia		zriedkavé
<b>Psychiatrické poruchy</b>	zmeny nálady	menej časté	-
	porucha spánku	menej časté	-
	depresia	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
	choroidálna efúzia	-	neznáme
	glaukóm s uzavretým uhlom		neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté	zriedkavé
	tinitus	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	-
	torsade de pointes (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*	-
	začervenanie	zriedkavé	-
	Raynaudov fenomén	neznáme	-
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
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé
	pankreatitída	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene	hepatitída (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	neznáme

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA a žlčových ciest	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		perindopril	indapamid
	nezvyčajná 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*	-
	svalová slabosť	-	neznáme
	rabdomyolýza	-	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	obličková nedostatočnosť	menej časté	-
	anúria/oligúria	zriedkavé	-
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté	-
	bolesť na hrudi	menej časté*	-
	celkový pocit choroby	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

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		perindopril	indapamid
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku	pád	menej časté*	-

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

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdií fázy II a III porovnávajúcich 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu preukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a <3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a <3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

#### Súvisiace s amlodipínom

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, sčervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, opuch a únava.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas liečby amlodipínom sa pozorovali a boli hlásené tieto nežiaduce reakcie s nasledujúcimi frekvenciami: 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukopénia, trombocytopenia	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergické reakcie	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperglykémia	veľmi zriedkavé
Psychiatrické poruchy	depresia , zmeny nálady (vrátane úzkosti), insomnia	menej časté
	zmätenosť	zriedkavé
Poruchy nervového systému	somnolencia, závraty, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)	časté
	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia	menej časté
	zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia	veľmi zriedkavé
	extrapyramídálna porucha	neznáme

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>	<b>Frekvencia</b>
<b>Poruchy oka</b>	poruchy videnia (vrátane diplopie)	časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	tinitus	menej časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	palpitácie	časté
	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	menej časté
	infarkt myokardu	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy ciev</b>	sčervenanie	časté
	hypotenzia	menej časté
	vaskulitída	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	dyspnoe	časté
	kašeľ, rinitída	menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, porucha trávenia (vrátane hnačky a zápchy)	časté
	vracanie, sucho v ústach	menej časté
	pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žľazových ciest</b>	hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov*	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária	menej časté
	angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita	veľmi zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	neznáme
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	opuch členkov, svalové kŕče	časté
	artralgia, myalgia, bolesti chrbta	menej časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia	menej časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	impotencia, gynekomastia	menej časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém	veľmi časté
	únava, asténia	časté
	bolesť na hrudi, bolesť, celkový pocit choroby	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti	menej časté

\* Väčšinou konzistentné s cholestázou.

#### 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

Nie sú skúsenosti s predávkovaním Lopridamom.

#### Príznaky

##### *Súvisiace s perindoprilom/ indapamidom*

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).

##### *Súvisiace s amlodipínom*

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené. Dostupné údaje naznačujú, že závažné predávkovanie môže spôsobiť výraznú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

#### Liečba

##### *Súvisiace s perindoprilom/indapamidom*

Prvé opatrenia, ktoré je potrebné prijať, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku gastrickou lavážou 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 a nižšie položenou 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).

##### *Súvisiace s amlodipínom*

Klinicky významná hypotenzia vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a respiračnej funkcie, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a moču.

Podanie vazokonstriktora môže byť užitočné pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála môže byť prospešné intravenózne podanie glukonanu vápenatého.

V niektorých prípadoch môže byť účinná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov bolo preukázané, že užitie aktívneho uhlia do dvoch hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo výraznej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza môže byť účinná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, kombinácie - inhibítory ACE, ATC kód: C09BX01

Lopridam obsahuje kombináciu troch antihypertenzných liečiv s komplementárnymi mechanizmami na kontrolu krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: perindopril je inhibítor ACE, indapamid je chlorosulfamoylové diuretikum a amlodipín je blokátor kalciového kanála dihydropyridínovej skupiny.

Kombinácia týchto liečiv má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci krvný tlak vo väčšej miere ako jednotlivé zložky samotné.

#### Mechanizmus účinku

##### *Súvisiace s perindoprilom*

Perindopril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítor ACE), ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú látku; okrem toho tento enzým stimuluje vylučovanie aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje rozpad vazodilatačného bradykinínu, vazodilatačnej látky, na neaktívny heptapeptid.

To 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 vo svale a v 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 inaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: zníženie preloadu,
- znížením celkovej periférnej rezistencie: zníženie afterloadu.

Štúdie uskutočnené na pacientoch so srdcovou insuficienciou preukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu,
- zvýšenie lokálneho prietoku krvi v svale. Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

##### *Súvisiace s indapamidom*

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretik. Indapamid inhibuje reabsorpciu 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 antihypertenzívne.

### *Súvisiace s amlodipínom*

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonistu kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami: Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca zostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.

Mechanizmu účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

### Farmakodynamické účinky

#### *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 jednotlivých dávkach je maximálny medzi 4. a 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín.

Stupeň reziduálnej blokády enzýmu konvertujúceho angiotenzín 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.

Po ukončení liečby nedochádza k obnoveniu hypertenzie.

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

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

Kombinácia inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín 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 reakcie artérií na liečbu 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 pacientov s hypertenziou indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triacylglyceroly, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u pacientov s diabetom a hypertenziou.

#### *Súvisiace s kombináciou perindopril/indapamid*

U hypertenzných pacientov nezávisle od veku vykazuje kombinácia perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu alebo v stojí. Tento antihypertenzívny účinok trvá 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako jeden mesiac bez tachyfyaxie; ukončenie liečby nevedie k rebound účinku.

Počas klinických skúšaní vyvolalo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu antihypertenzné účinky synergickej povahy vo vzťahu ku každému z liekov podávanému samostatne.

#### *Súvisiace s amlodipínom*

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu krvného tlaku v ľahu aj v stoji počas celého 24 hodinového intervalu. Vzhľadom na pozvoľný nástup účinku nie je podávanie amlodipínu spojené snáhlou hypotenziou.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Súvisiace s perindoprilom*

##### Údaje z klinických štúdií 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 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 Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom 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 s aliskirénom bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

##### *Súvisiace s kombináciou perindopril/indapamid*

Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia PICXEL hodnotila echokardiograficky účinok kombinácie perindopril/indapamid pri hypertrofii ľavej komory v porovnaní s monoterapiou enalaprilom.

V štúdiu PICXEL boli hypertenzní pacienti s hypertrofiou LK (definovanou ako left ventricular mass index (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> u mužov a > 100 g/m<sup>2</sup> u žien) randomizovaní buď na perindopril terc-butylamín 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 prispôbená podľa kontroly krvného tlaku, perindopril terc-butylamín 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 perindopril terc-butylamínu 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril arginínu)/indapamid 0,625 mg (verzus 20 % s enalaprilom 10 mg).

Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine s perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m<sup>2</sup>) v porovnaní so skupinou s enalaprilom (-1,1 g/m<sup>2</sup>) v celej populácii randomizovaných pacientov. Priemerný 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 perindoprilu/indapamidu ako s tými ktoré sú prítomné v kombinácii perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg a perindopril/indapamid 5 mg/1,25 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 užívajúcej perindopril/indapamid.

##### *Súvisiace s amlodipínom*

Amlodipín nebol spojený so žiadnymi nežiadúcimi metabolickými účinkami alebo zmenami plazmatických hladín lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie perindoprilu/indapamidu a amlodipínu nemení ich farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s ich samostatným podávaním.

Absorpcia a biologická dostupnosť	perindopril	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, perindopril arginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.
	indapamid	Indapamid je z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbovaný. Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.
	amlodipín	Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.
Distribúcia	perindopril	Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na enzým konvertujúci angiotenzín, ale je závislá od koncentrácie.
	indapamid	Väzba na plazmatické bielkoviny je 79 %.
	amlodipín	Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie <i>in vitro</i> ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na plazmatické bielkoviny
Biotransformácia a eliminácia	perindopril	Perindopril je proliečivo. 27 % 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. Perindoprilát sa eliminuje močom a terminálny polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.
	indapamid	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.
	amlodipín	Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % pôvodného liečiva a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču. Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke.
Linearita/ne-linearita	perindopril	Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

### Osobitné populácie

Osobitné populácie	Zložka liekut	Farmakokinetické vlastnosti
Starší pacienti	perindopril	Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších ľudí a taktiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhávaním.
	amlodipín	Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších aj mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu znižovať sa, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.
Porucha funkcie obličiek	perindopril	Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu). Klírens perindoprilátu je 70 ml/min.
	indapamid	Farmakokinetika sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemení.
Porucha funkcie pečene	perindopril	Kinetika perindoprilu je u pacientov s cirhózou zmenená: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).
	amlodipín	Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s hepatálnou insuficienciou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 - 60 %.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Súvisiace s perindoprilom

V štúdiách chronickej toxicity po perorálnom podaní (na potkanoch a opiciach) je cieľovým orgánom oblička s reverzibilným poškodením.

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

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Potvrdil sa skupinový účinok pre inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín: spôsobujú nežiaduce účinky pri neskorom vývine plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch viedlo k odumretiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

#### Súvisiace s indapamidom

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40- až 8 000-násobky terapeutické dávky) potvrdili vystupňovanie diuretických vlastností indapamidu. Hlavné symptómy otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne boli spojené s farmakologickým účinkom indapamidu, t.j. s bradypnoe a periférnou vazodilatáciou.

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne.

#### Súvisiace s perindoprilom/ indapamidom

Kombinácia perindopril/indapamid má oproti jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu.

U potkanov neboli zosilnené účinky na obličky. Kombinácia však vyvolala gastrointestinálnu toxicitu u psov a u potkanov sa predpokladajú zvýšené účinky toxické pre matku (v porovnaní s perindoprilom).

Tieto nežiaduce účinky sa prejavujú až pri dávkach mnohonásobne prekračujúcich rozpätie expozície v porovnaní s použitými terapeutickými dávkami.

Predklinické štúdie vykonané oddelene pre perindopril a indapamid nepreukázali genotoxicitu, karcinogénny ani teratogénny potenciál. Reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali embryotoxicitu alebo teratogenitu a fertilita nebola ovplyvnená.

#### Súvisiace s amlodipínom

##### *Reprodukčná toxikológia*

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený termín vrhu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

##### *Vplyv na fertilitu*

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na plochu povrchu tela v mg/m<sup>2</sup>). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej bol samcom potkanom podávaný 30 dní amlodipínium-bezylát v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatíd a Sertolihho buniek.

##### *Karcinogenita a mutagenita*

U potkanov a myši, ktorým bol podávaný amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa dosiahli denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej\* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na plochu povrchu tela mg/m<sup>2</sup>) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom na génovej ani chromozómovej úrovni.

\* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza, typ PH-112  
bezvodý hydrogenufosforečnan vápenatý  
červený oxid železitý (E172)  
sodná soľ kroskarmelózy  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

OPA/ALU/PVC/ALU blister, papierová škatuľka s potlačou

Veľkosť balenia: 30, 60, 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Lopridam 4 mg/1,25 mg/5 mg: 58/0094/18-S

Lopridam 4 mg/1,25 mg/10 mg: 58/0095/18-S

Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg: 58/0096/18-S

Lopridam 8 mg/2,5 mg/10 mg: 58/0097/18-S

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

Dátum prvej registrácie: 09. marca 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. decembra 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2026