

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ 10 mg/2,5 mg, филмирани таблетки  
NOLIPREL Bi-FORTE 10 mg/2.5 mg, film-coated tablets

ОДОБРЕН  
ДАТА ... 61462/ 09.12.2009

РУ-20090198/15.05.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 6,79 mg периндоприл (*perindopril*), еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощно вещество : лактозаmonoхидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла кръгла филмирана таблетка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

НОЛИПРЕЛ БИ-ФОРТЕ е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл и индапамид давани едновременно в същата дозировка.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорална употреба

Една таблетка НОЛИПРЕЛ БИ-ФОРТЕ дневно като еднократна доза, за предпочтение е да се приема сутрин и преди хранене.

*Пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.4)*

При пациенти в напреднала възраст серумният креатинин трябва да се оцени в зависимост от възрастта, телесното тегло и пола. Пациенти в напреднала възраст могат да бъдат лекувани, ако бъбречната функция е нормална и като се има предвид отговора на кръвното налягане.

*Пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)*

При тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min) лечението е противопоказано.

Обичайното медицинско проследяване включва чест контрол на креатинина и калия.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)*

При тежка чернодробна недостатъчност лечението е противопоказано.

При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност не е необходима промяна на дозата.

*Деца и подрастващи*

Не се препоръчва употребата на НОЛИПРЕЛ БИ-ФОРТЕ при деца и подрастващи поради недостатъчни данни за ефикасността и поносимостта на периндоприл, самостоятелно или в комбинация, при деца и подрастващи.

### 4.3 Противопоказания

*Свързани с периндоприл:*

- Свръхчувствителност към периндоприл или друг ACE инхибитор
- Анамнеза за ангионевротичен оток (оток на Квинке) във връзка с прилагано лечение с ACE инхибитор
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток
- Вторият и третият триместър на бременността (вж. точка 4.4 и 4.6)

*Свързани с индапамид:*

- Свръхчувствителност към индапамид или друг сулфонамид
- Чернодробна енцефалопатия
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Хипокалиемия
- Основно правило е този лекарствен продукт да не се комбинира с неантиаритмични средства, предизвикващи torsades de pointes (вж. точка 4.5)
- Кърмене (вж. точка 4.6).

*Свързани с НОЛИПРЕЛ БИ-ФОРТЕ :*

- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества
- Тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min)

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, НОЛИПРЕЛ БИ-ФОРТЕ не трябва да се използва при:

- Пациенти на диализа
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид:

*Литиеви препарати:*

Комбинацията от литиеви препарати и комбинацията на периндоприл с индапамид обичайно не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл:

*Неутропения/агранулоцитоза:*

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия се съобщават при пациенти, получаващи ACE инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се среща рядко. Периндоприл трябва да се използва с изключително повишено внимание при пациенти със съдова колагеноза, имуносупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокайнамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при съществуваща бъбречна недостатъчност. Някои от тези пациенти са развили сериозни инфекции, които в отделни случаи не са отговорили на интензивно антибиотично лечение. В случай на използване на периндоприл при такива пациенти се препоръчва периодично изследване на левкоцитите, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка проява на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура).

*Свръхчувствителност/ангионевротичен оток:*

Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларингса се съобщават рядко при пациенти лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл. Той може да настъпи по всяко време в хода на лечението. В такива случаи лечението с периндоприл трябва да се прекрати незабавно и трябва да се назначи съответен контрол до настъпване на пълно обратно развитие на симптоматиката, преди освобождаване на пациента. В случаите, при които отокът засяга само лицето и устните, това състояние обичайно преминава без лечение, въпреки че има полза от антихистаминови средства за облекчаване на симптоматиката.

Ангионевротичният оток, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато има засягане на езика, глотица или ларинкса с вероятност за обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи подходящо лечение, което включва подкожно приложение на адреналинов разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимост на дихателните пътища.

При пациенти от черната раса, получаващи ACE инхибитори, се съобщава за по-висока честота на ангионевротичен оток, отколкото при лица от бялата раса.

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток несвързан с ACE-инхибиторно лечение са с повишен рисък от ангионевротичен оток по време на лечение с ACE инхибитор (вж. точка 4.3).

Чревен ангионевротичен оток се съобщава рядко при пациенти, лекувани с ACE инхибитори. Тези пациенти са се оплаквали от болка в корема (с или без гадене или повръщане), в някои случаи не е имало предшестващ лицев ангионевротичен оток, а нивата на С-1 естеразата са били нормални.

Ангионевротичният оток е бил диагностициран чрез различни процедури, включително абдоминална СТ или ултразвук, или по време на операция, а оплакванията са преминали след спиране на ACE инхибитора. Чревният ангионевротичен оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи ACE инхибитори, оплакващи се от болка в корема.

#### *Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация:*

Има изолирани съобщения за пациенти получаващи продължителни, животозастрашаващи анафилактоидни реакции при употреба на ACE инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили насекоми (пчели, оси). ACE инхибиторите трябва да се използват с повищено внимание при алергични пациенти лекувани с десенсибилизация и да се избягват при провеждащите имунотерапия с отрови. Тези реакции обаче могат да се избегнат чрез временно спиране на ACE инхибитора за минимум 24 часа преди лечението при пациенти, нуждаещи се едновременно от ACE инхибитори и десенсибилизация.

#### *Анафилактоидни реакции по време на LDL афереза:*

Рядко пациенти, получаващи ACE инхибитори, по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL-афереза) с декстран сулфат са имали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на ACE-инхибиторната терапия преди началото на всяка афереза.

#### *Пациенти на хемодиализа:*

Анафилактоидни реакции са съобщавани при пациенти, провеждащи диализа с високопропускливи (high-flux) мембрани (напр. AN 69®) и лекувани едновременно с ACE инхибитор. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на различен вид диализни мембрани или различен клас антихипертензивни средства.

#### *Калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли:*

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви соли обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### *Бременност и кърмене:*

Не трябва да се започва лечение с ACE инхибитори по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с ACE инхибитор не се счита за крайно необходима. Когато бременността е потвърдена, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Употребата на периндоприл по време на бременност не се препоръчва.

#### *Свързани с индапамид:*

При нарушена чернодробна функция тиазидните диуретици и техните аналоги могат да причинят чернодробна енцефалопатия. В тези случаи приемането на диуретика трябва да се спре незабавно.

#### **Фотосенсибилизация:**

Случаи на фотосенсибилизация се съобщават при прием на тиазидни диуретици и техните аналоги (вж. точка 4.8). При настъпване на фотосенсибилизация по време на лечението се препоръчва спирането му. Когато повторното приложение на диуретика се счита за необходимо се препоръчва предпазване на откритите части на тялото от излагане на слънчева светлина и изкуствени ултравиолетови лъчи.

#### **Предпазни мерки при употреба**

##### **Общи за периндоприл и индапамид:**

###### **Бъбречна недостатъчност:**

При тежка и умерена бъбречна недостатъчност (кеатининов клирънс < 60 ml/min) лечението е противопоказано.

При някои пациенти с хипертония и без предшестващи прояви на бъбречни увреждания, при които бъбречните кръвни преби показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се прекъсне и по възможност да се възстанови с по-ниска доза или само с един от препаратите.

При такива пациенти медицинското наблюдение трябва да включва често контролиране на калия и креатинина в серума, две седмици след началото на лечението и след това по време на терапевтично стабилния период през два месеца. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или при латентна бъбречна недостатъчност включително стеноза на реналните артерии.

Лекарственият продукт не се препоръчва при билатерална стеноза на реналните артерии или при единствен функциониращ бъбреck.

###### **Хипотензия и загуба на вода и електролити:**

При наличие на загуба на натрий съществува риск от внезапна хипотензия (особено при индивиди със стеноза на реналните артерии). Поради това е необходимо системно контролиране на клиничните симптоми на загуба на вода и електролити, които биха могли да се появят вследствие на интеркурентни диария или повръщане. При такива пациенти редовно трябва да се контролират електролитите в серума.

Изразената хипотензия може да наложи приложение на интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид.

Преходната хипотензия не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на достатъчни кръвен обем и кръвно налягане лечението може да бъде възстановено с намалена доза или само с един от препаратите.

###### **Серумен калий:**

Комбинацията на периндоприл и индапамид не може да предотврати настъпването на хипокалиемия, особено при диабетици или при пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при всички антихипертензивни средства, съдържащи диуретик, редовно трябва да се контролира серумното ниво на калия.

###### **Помощни вещества:**

НОЛИПРЕЛ БИ-ФОРТЕ не трябва да се прилага при пациенти с редките наследствени синдроми галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция.

###### **Свързани с периндоприл:**

###### **Кашлица:**

При употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. Ако въпреки това се предпочита предписането на ACE инхибитор, продължаването на това лечение при появата на кашлица трябва да се преоценява.

###### **Деца и подрастващи:**

Ефикасността и поносимостта на периндоприл при самостоятелното му или комбинирано прилагане при деца и подрастващи не са проучени.

*Риск от артериална хипотензия и/или бъбречна недостатъчност (в случаите на сърдечна недостатъчност, загуба на вода и електролити и т.н.):*

Значително стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон се наблюдава, особено по време на голяма загуба на вода и електролити (стриктна безсолна диета или продължителна диуретична терапия), при пациенти с ниско изходно артериално налягане, в случаи на стеноза на реналните артерии, декомпенсирана сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит. Следователно, блокирането на тази система може да предизвика, особено по време на първото приемане на лекарствения продукт и през първите две седмици на лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на серумния креатинин, което говори за функционална бъбречна недостатъчност. Понякога това настъпва остро, но рядко и по различно време на лечението. При такива случаи лечението трябва да започва с по-ниски дози, които постепенно да се увеличават.

*Пациенти в напреднала възраст:*

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и серумния калий. Началната доза в последствие трябва да се адаптира според промяната на кръвното налягане, особено в случаите на загуба на вода и електролити, с цел да се избегне появата на внезапна хипотензия.

*Пациенти с установена атеросклероза:*

Риск от хипотензия съществува при всички пациенти, но особено внимание трябва да се отделя на пациенти с исхемична болест на сърцето или циркуlatorна недостатъчност на мозъка. При такива случаи лечението следва да започне с ниска доза.

*Реноваскуларна хипертензия:*

Лечението на реноваскуларната хипертензия се състои в реваскуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертирация ензим могат да бъдат полезни при пациенти с реноваскуларна хипертензия, които очакват хирургична корекция, а също тогава, когато такава намеса не е възможна.

Лечението с НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ не е подходящо при пациенти с установена или подозирани стеноза на реналните артерии, тъй като лечението трябва да се започне в болнични условия в доза по-ниска от съдържащата се в НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ.

*Други рискови популации:*

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV степен) или при пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени стойности на серумния калий) не е подходящо лечение с НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ, тъй като то трябва да започне под медицински контрол с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери при пациенти с хипертония и коронарна недостатъчност не трябва да се спира: ACE инхибиторът трябва да се добави към бета-блокера.

*Диабетици:*

Гликемията трябва да се контролира строго при диабетици, провеждащи лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, особено през първия месец на лечението с ACE инхибитор.

*Етнически разлики:*

Както при всички инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим, периндоприл е значително по-неефективен за понижаване на кръвното налягане при черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния сред чернокожи хипертоници.

*Хирургия / анестезия:*

Инхибиторите на ангиотензин-конвертирация ензим могат да причинят хипотензия в случаите на анестезия, особено когато приложението анестетик притежава хипотензивни свойства.

По тази причина се препоръчва лечението с инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим с удължено действие, като например периндоприл, да бъде спряно, ако е възможно, един ден преди операцията.

### *Аортна или митрална стеноза / хипертрофична кардиомиопатия:*

ACE трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера.

### *Чернодробна недостатъчност:*

Рядко ACE инхибиторите са свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи ACE инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на ACE инхибитора и да бъдат поставени под съответен медицински контрол (вж. точка 4.8).

### *Хиперкалиемия:*

Повишаване на серумния калий се наблюдава при някои пациенти лекувани с ACE инхибитори, включително периндоприл. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни усложнения, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еplerенон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти приемащи други лекарствени средства свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушенa бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се приема за подходяща, те трябва да бъдат използвани с повишено внимание и при често контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

### *Свързани с индапамид:*

#### *Водно-електролитен баланс:*

#### *Серумен натрий:*

Трябва да бъде изследван преди началото на лечението, а след това редовно. Всяко диуретично лечение може да причини понижение на серумния натрий, което може да има сериозни последствия. Понижението на серумния натрий може да бъде първоначално безсимптомно и затова е наложително редовно изследване. Изследването трябва да бъде по-често при напреднала възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

#### *Серумен калий:*

Загубата на калий с хипокалиемия представлява основен риск при тиазидните диуретици и техните аналоги. Рискът от настъпване на хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотвратява при някои високорискови популации, като лица в напреднала възраст и/или с недохранване, независимо дали приемат или не повече лекарствени средства, пациенти с цироза с отоци и асцит, коронарно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност.

В тези случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

С повишен риск са и лица с удължен QT интервал, независимо дали той е с вроден или ятрогенен произход. Хипокалиемията, както и брадикардията, действа като фактор благоприятстващ настъпването на тежки ритъмни нарушения, особено torsades de pointes, които могат да бъдат фатални.

Във всички случаи е необходимо по-често изследване на серумния калий. Първото изследване на серумния калий трябва да бъде през първата седмица след започване на лечението.

При установяване на нисък калий е необходима корекция.

#### *Серумен калций:*

Тиазидните диуретици и техните аналоги могат да намалят уринната екскреция на калция и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмената концентрация на калция. Значителното

повишение на серумния калций може да се дължи на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В този случай лечението трябва да се спре преди изследването на паратиреоидната функция.

#### *Кръвна захар:*

Проследяването на кръвната захар е важно при диабетици, особено при наличие на хипокалиемия.

#### *Пикочна киселина:*

При пациенти с хиперурикемия може да се повиши рисъкът от подагрозни пристъпи.

#### *Бъбречна функция и диуретици:*

Тиазидните диуретици и техните аналоги са напълно ефективни само при нормална бъбречна функция или при минималното ѝ увреждане (серумен креатинин приблизително под 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l за възрастни).

При пациенти в напреднала възраст стойностите на серумния креатинин трябва да бъдат оценявани според възрастта, телесното тегло и пола по формулата на Cockcroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{серумен креатинин},$$

където:

възрастта се представя в години,  
телесното тегло – в kg,  
серумният креатинин – в micromol/l.

Тази формула е подходяща за мъже в напреднала възраст и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на резултата по 0,85.

Хиповолемията, появила се в резултат на загуба на вода и натрий в началото на диуретичната терапия, предизвика намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на серумните стойности на креатинина и уреята. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последствия при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши една налична бъбречна недостатъчност.

#### *Спортсти:*

Спортстите трябва да знаят, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика позитивиране на резултатите при допингов контрол.

## **4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие**

#### Общи за периндоприл и индапамид:

##### *Комбинации, които не се препоръчват:*

Литиеви препарати : има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсични реакции при едновременно приложение на литиеви препарати и АСЕ инхибитори.

Едновременната употреба на тиазидни диуретици може допълнително да повиши серумния литий и да повиши риска от литиева интоксикация при приемането на АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литиеви препарати не се препоръчва, но ако се наложи комбиниране, трябва да се проведе внимателно контролиране на серумния литий (вж. точка 4.4).

##### *Комбинации, изискващи специално внимание:*

- Баклофен: повишаване на антихипертензивния ефект. Необходимо е контролиране на артериалното налягане и бъбречната функция, а при нужда и адаптиране на дозата на антихипертензивното средство.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (включително високи дози ацетилсалицилова киселина): когато АСЕ инхибитори се приемат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. ацетилсалицилова киселина в дози за лечение на възпаления, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да се намали антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция включително и възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калций особено при пациенти с предшестваща слаба бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание особено при пациенти в

напреднала възраст. Пациентите трябва да са добре хидратирани като следва да се проследи бъбречната функция слез започване на едновременното лечение, както и периодично след това.

*Комбинации, изискващи внимание:*

- Имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невролептици: повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотензия (адитивен ефект).
- Кортикоステроиди, тетракозактид: намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на сол и вода, дължаща се на кортикостероидите).
- други антихипертензивни средства: употребата на други антихипертензивни лекарствени продукти заедно с периндоприл/индапамид би могла да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане.

*Свързани с периндоприл:*

*Комбинации, които не се препоръчват:*

- Калий-съхраняващи диуретици (спиронолактон, триамтерен, самостоятелно или в комбинация), калий (соли): АСЕ инхибиторите намаляват предизвиканата от диуретици загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на готварската сол могат да доведат до значително увеличаване на серумния калий (потенциално летално). Ако едновременната употреба е показана поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повищено внимание и при често контролиране на серумния калий и с ЕКГ.

*Комбинации, изискващи специално внимание:*

- Антидиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамиди): Описани са за каптоприл и еналаприл.  
Употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим може да увеличи хипогликемичния ефект при диабетици получаващи лечение с инсулин или хипогликемични сулфонамиди. Хипогликемичните реакции са много редки (подобряване на глюкозния толеранс, което води до намаляване на инсулиновите нужди).

*Комбинации, изискващи внимание:*

- Алопуринол, цитостатици или имуносупресивни средства, системни кортикоステроиди или прокайнамид: едновременното прилагане с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.
- Аnestетици: АСЕ инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои аnestетици.
- Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): предварителното лечение с високи дози диуретици може да доведе до загуба на обем и до риск от хипотензия при започване на терапия с периндоприл.
- Златни препарати : има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачеряване на лицето, гадене, повръщане и хипотензия) при пациенти провеждащи терапия с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и едновременно АСЕ-инхибиторно лечение, включително с периндоприл.

*Свързани с индапамид:*

*Комбинации, изискващи специално внимание:*

- Лекарствени средства предизвикващи torsades de pointes : поради риска от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага с повищено внимание в комбинация с лекарствени продукти, които предизвикват torsades de pointes, като например клас IA антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, сotalол); някои невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),ベンзамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (пимозид); други субстанции, като например бепридил, цизаприд, дифеманил, IV еритромицин, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин,

пентамидин, спарфлоксацин, IV винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Да се предотвратява хипокалиемията, ако е необходимо да се коригира: контролиране на QT интервал.

- Лекарствени средства понижаващи серумния калий: амфотерицин В (за i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи перисталтиката лаксативни средства: повишен рисък от хипокалиемия (адитивен ефект). Да се контролира серумния калий и ако е необходимо да се коригира; особено внимание е необходимо в случай на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативни средства.
- Сърдечни гликозиди: хипокалиемията благоприятства токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Трябва да се контролират серумния калий и ЕКГ, а при нужда трябва да бъде направена преоценка на лечението.

#### *Комбинации, изискващи внимание:*

- Метформин: рисък от лактатна ацидоза предизвикана от метформин, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност свързана с диуретици и особено с бримкови диуретици. Да не се използва метформин, ако серумният креатинин надвишава 15 mg/l (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) за жени.
- Йод-съдържащи контрастни средства: в случай на дехидратация предизвикана от диуретици, съществува повишен рисък от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на йод-съдържащото контрастно вещество.
- Калций (соли): рисък от повишаване на серумния калций, поради намалена елиминация на калций с урината.
- Циклоспорин: рисък от повишаване на серумния креатинин без промяна на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и вода.

## 4.6 Бременност и кърмене

#### *Бременност:*

#### *Свързани с периндоприл:*

Не се препоръчва употребата на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността (вж.4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенен ефект като резултат от експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни: все пак не може да се изключи леко повишаване на риска. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължителното лечение с ACE инхибитор не се счете за крайно необходимо. Когато бременността е потвърдена, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се преустанови и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на лечение с ACE инхибитори по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при човека (намаляване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на ACE инхибитор се случи от втория триместър от бременността, се препоръчва ултразвуково проследяване на бъбречната функция и черепа.

Новородените, чийто майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### *Свързани с индапамид:*

Продължителната тиазидна експозиция през третия триместър на бременността може да намали плазмения обем на майчиния организъм, както и уtero-плацентарния кръвоток, което може да

причини фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа. Нещо повече, има редки съобщения за хипогликемия и тромбоцитопения на новородените след експозиция близо до термина.

#### *Кърмене:*

НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ е противопоказан при кърмене.

Употребата на периндоприл не се препоръчва по време на кърмене.

Индапамид се ескретира с кърмата. Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижение или дори спиране на отделянето на кърма. Може да се появи свръхчувствителност към сулфонамидни производни, хипокалиемия и ядрена жълтеница.

Тъй като и с двете лекарствени средства могат да настъпят сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачета, трябва да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се спре лечението, като се вземе предвид значението на тази терапия за майката.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

##### *Свързани с периндоприл, индапамид и НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ:*

Нито двете активни вещества, нито НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ повлияват състоянието на бдителност, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции свързани с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението или в комбинация с други антихипертензивни средства. В резултат на това може да се наруши способността за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Прилагането на периндоприл инхибира оста ренин-ангиотензин-алдостерон и води до тенденция към намаляване на калиевата загуба причинена от индапамид. 6 процента от пациентите на лечение с НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ получават хипокалиемия (серумен калий < 3,4 mmol/l).

Следните нежелани лекарствени реакции биха могли да се наблюдават по време на лечение и са подредени според честотата си по следния начин:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000, \leq 1/1000$ ), много редки ( $\leq 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Нарушения на кръвта и лимфната система:

*Много редки:*

- Тромбоцитопения, левкопения/неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия.
- Анемия (вж. точка 4.4) се съобщава при лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим при специфични обстоятелства (пациенти с бъбречна трансплантация, пациенти провеждащи хемодиализа).

##### Психични нарушения:

*Нечести:* нарушения на настроението или съня.

##### Нарушения на нервната система:

*Чести:* парестезия, главоболие, замайване, виене на свят.

*Много редки :* Обърканост.

##### Нарушения на очите:

*Чести:* Нарушено зрение.

##### Нарушения на ухото и лабиринта:

*Чести:* Шум в ушите.

##### Съдови нарушения:

**Чести:** Хипотензия, ортостотична или не (вж. точка 4.4).

**Сърдечни нарушения:**

**Много редки:** Аритмии, вкл. брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене, ангина пекторис и миокарден инфаркт, вероятно в следствие на крайна хипотензия при високорискови пациенти (вж. точка 4.4).

**Респираторни, гръден и медиастинални нарушения:**

**Чести:**

- При употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим се съобщава за суха кашлица. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване след прекратяване на лечението. При появата на този симптом трябва да се има предвид ятрогенна етиология. Диспнея.

**Нечести:** Бронхоспазъм.

**Много редки:** Еозинофилна пневмония, ринит.

**Стомашно-чревни нарушения:**

**Чести:** Запек, сухота в устата, гадене, повръщане, болки в корема, нарушения на вкуса, диспепсия, диария.

**Много редки:** Панкреатит.

**Хепато-билиарни нарушения:**

**Много редки:** Хепатит, цитостатичен или холестатичен (вж. точка 4.4).

**Неизвестно:** В случай на чернодробна недостатъчност съществува риск от настъпване на чернодробна енцефалопатия (вж. точки 4.3 и 4.4).

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

**Чести:** Обрив, пруритус, макуло-папулозен обрив.

**Нечести:**

- Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотика и/или ларинкса, уртикария (вж. точка 4.4).
- Реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични при лица предразположени към алергични и астматични реакции.
- Пурпур.

Възможно влошаване на съществуващ оствър дисеминиран лупус еритематозус.

**Много редки:** еритема мултиформе, токсична епидермична некролиза, синдром на Steven Johnson. Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4).

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**

**Чести:** Мускулни крампи.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

**Нечести:** Бъбречна недостатъчност.

**Много редки:** Остра бъбречна недостатъчност.

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:**

**Нечести:** Импотенция.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

**Чести:** Астения.

**Нечести:** Потене.

**Изследвания:**

- Загуба на калий с особено сериозно намаляване на серумния калий при някои рискови популации (вж. точка 4.4).
- Понижаване на серумния натрий с хиповолемия, предизвикваща дехидратация и ортостатична хипотензия.
- Повишаване на пикочната киселина и кръвната захар по време на лечението.
- Леко, обратимо след спиране на лечението повишаване на уреята и серумния креатинин. Това повишаване е по-често в случаите на стеноза на бъбречните артерии, артериална хипотония лекувана с диуретици, бъбречна недостатъчност.
- Повишаване на серумния калий, обикновено преходно.

*Редки:* Повишен серумен калций.

#### 4.9 Предозиране

Най-характерната нежелана реакция в случай на предозиране е хипотензията, понякога свързана с гадене, повръщане, крампи, замайване, съниливост, обърканост, олигурия, която може да прерасне в анурия (дължаща се на хиповолемията). Може да настъпят нарушения на водно-солевия баланс (хипонатриемия, хипокалиемия).

Началните мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на поетите вещества със стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

При значителна хипотензия пациентът се поставя легнал по гръб с ниско положение на главата. Ако е необходимо, може да се приложи интравенозна инфузия на изотоничен разтвор на натриев хлорид или да се приложи друг метод на увеличаване на циркулиращия обем.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, е диализиран (вж. точка 5.2).

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, ATC код: C09BA04

НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ е комбинация от аргининова сол на периндоприл, един инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим, и индапамид, един хлорсулфамоилен диуретик. Неговите фармакологични свойства произтичат от тези на всеки компонент поотделно и допълнително от тези, дължащи се на адитивния синергизъм в резултат на комбинирането на двата препарата.

#### Фармакологични механизми на действие

*Свързани с периндоприл:*

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим (ACE инхибитор), който превръща (конвертира) ангиотензин I в ангиотензин II (вазоконстриктор); допълнително ензимът стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора и стимулира разграждането на брадикинин (вазодилататор) до неактивни хептапептиди.

Това води до следния резултат:

- намаляване на алдостероновата секреция,
- увеличаване на плазмената ренинова активност, тъй като алдостеронът не може да осъществява отрицателната обратна връзка,
- намаляване на тоталното периферно съдово съпротивление, преимуществено в областта на съдовете, кръвоснабдяващи мускулите и бъбреците, без појава на придружаваща ретенция на сол и вода или рефлекторна тахикардия при продължително лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с ниска или нормална ренинова концентрация.

Периндоприл оказва своето действие чрез активния си метаболит периндоприлат. Другите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява работата на сърцето :

- чрез вазодилатация си ефект върху вените, вероятно предизвикан от промени в метаболизма на простагландините : намаляване на преднатоварването;
- чрез намаляване на общото периферно съдово съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност са показвали:

- намаляване на наляганията на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- увеличаване на ударния обем на сърцето и подобряване на сърдечния индекс,
- увеличаване на регионалния кръвоток в мускулите.

Подобряват се и резултатите от работната проба.

*Свързани с индапамид:*

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично близък до тиазидните диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Това повишава екскрецията на натрий и хлор с урината, а в по-малка степен – екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и оказва антихипертензивно действие.

#### Характеристика на антихипертензивното действие

*Свързана с НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ:*

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ упражнява дозо-зависим антихипертензивен ефект по отношение на диастоличното и систоличното артериално налягане при легнало или изправено положение на тялото.

PICXEL, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с активна контрола оценява с ехокардиография ефекта на комбинацията периндоприл/индапамид върху ЛКХ спрямо монотерапията с еналаприл.

В PICXEL хипертоници с ЛКХ (определен като индекс на левокамерната мускулна маса (LVM) > 120 g/m<sup>2</sup> за мъже и > 100 g/m<sup>2</sup> за жени) са били рандомизирани да получават или периндоприл терт-бутиламин 2 mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg, или еналаприл 10 mg веднъж дневно за срок от една година. Дозата е била адаптирана в зависимост от контролирането на кръвното налягане до периндоприл терт-бутиламин 8 mg (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) и индапамид 2.5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл терт-бутиламин 2mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625mg (срещу 20% с еналаприл 10mg).

В края на проучването LVM е бил сигнификантно по-малък в групата с периндоприл/индапамид (-10,1 g/m<sup>2</sup>), отколкото в групата с еналаприл (-1,1 g/m<sup>2</sup>) сред популацията включваща всички рандомизирани пациенти. Междугруповата разлика в промяната на LVM е -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

По-добър ефект върху LVM е постигнат с доза периндоприл 8 mg (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин)/индапамид 2.5 mg.

По отношение на кръвното налягане, изчислената средна стойност на междугруповата разлика сред рандомизираната популация е, съответно, -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) за систоличното и -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p = 0,0004) за диастоличното кръвно налягане, в полза на групата с периндоприл/индапамид.

*Свързана с периндоприл:*

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония, лека до умерена или тежка. Намаляване на систоличното и диастоличното артериално налягане се наблюдава при легнало и седящо положение на тялото.

Антихипертензивното действие след еднократен прием достига максимума си след 4 до 6 часа и се запазва над 24 часа.

Съществува висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертирация ензим към 24-ия час, приблизително 80%.

При пациенти с терапевтичен отговор нормализиране на кръвното налягане настъпва за един месец и се запазва без признания за тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до ефект на отнемане върху хипертонията.

Периндоприл има вазодилатативни свойства и възстановява еластичността на големите артерии, коригира хистоморфометричните промени в резистивните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия.

При необходимост, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията на инхибитор на ангиотензин-конвертирация ензим с тиазиден диуретик понижава риска от хипокалиемия, свързан с диуретичната монотерапия.

#### *Свързана с индапамид:*

Индапамид, като монотерапия, има антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичните ефекти са минимални.

Неговото антихипертензивно действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайанс и на намаляването на общото и артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Когато една конкретна доза на тиазидните диуретици или техните аналоги бъде превишена, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите ефекти продължават да се увеличават. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Освен това, доказано е, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония индапамид :

- не оказва ефект върху липидния метаболизъм : триглицеридите, LDL-холестерол и HDL-холестерол,
- не оказва ефект върху въглехидратния метаболизъм, включително и при хипертоници с диабет.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

#### *Свързани с НОЛИПРЕЛ Би-ФОРТЕ:*

Едновременното въвеждане на периндоприл и индапамид не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение с отделното им въвеждане.

#### *Свързани с периндоприл:*

След перорално въвеждане абсорбцията на периндоприл е бърза и пиковата концентрация се достига за 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е лекарствен предшественик. Двадесет и седем процента от въведената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния метаболит периндоприлат, периндоприл дава пет метаболита, всичките неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Тъй като приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, а оттам и бионаличността, периндоприл аргининова сол трябва да се приема перорално веднъж дневно, сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна зависимост между въведената доза периндоприл и плазмената експозиция. Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин-конвертирация ензим, но показва зависимост от концентрацията.

Периндоприлат се елиминира с урината, а окончателният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до равновесно състояние средно след 4 дни.

Елиминацията на периндоприлат е намалена при напреднала възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. При бъбречна недостатъчност е желателна адаптация на дозата, в зависимост от степента на нарушенietо (креатининовия клирънс).

Клирънсът на периндоприлат при диализа е равен на 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходното вещество се намалява наполовина. Количество на образувания периндоприлат, обаче, не намалява и затова не е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

*Свързани с индапамид:*

Индапамид се резорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

Пиковата плазмена концентрация при хора се достига приблизително един час след перорално въвеждане на препарата. Свързването с плазмените протеини е 79 %.

Времето на полу-елиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа) Многократното въвеждане не води до кумулация. Екскрецията е главно с урината (70 % от дозата) и фекалиите (22 %) под формата на неактивни метаболити.

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Комбинацията периндоприл/индапамид притежава малко по-висока токсичност в сравнение с тази на нейните компоненти. При плъхове не се наблюдава потенциране на бъбречните прояви.

Комбинацията, обаче, предизвиква гастро-интестинална токсичност при кучета, а токсичните ефекти върху майчиния организъм са повишени при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Въпреки това, тези нежелани ефекти се наблюдават при дози, в сравнение с които използваните терапевтични дози се намират в обсега на сигурно безопасните.

*Свързани с периндоприл:*

В проучвания за хронична перорална токсичност (плъхове и маймуни) прицелен орган е бъбрецът, който показва обратими промени.

В проучвания проведени *in vitro* или *in vivo* не се наблюдават мутагенни ефекти.

Проучвания за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признания на ембрионална токсичност или тератогенен ефект. Все пак, инхибиторите на ангиотензин-конвертирация ензим, като клас, предизвикват нежелани ефекти върху късните етапи на развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдават се ренални лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност.

В дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не се наблюдават карциногенни ефекти.

*Свързани с индапамид:*

Най-високите дози въведени перорално при различни видове животни (40 до 8000 пъти по-големи от терапевтичната доза) показват засилване на диуретичните ефекти на индапамид. Главните симптоми на отравяне в проучвания за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално въведен индапамид са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадипнея и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените изпитвания.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Сърцевина:*

Лактозаmonoхидрат

Магнезиев стеарат (E470B)

Малтодекстрин

Силициев диоксид, хидрофобен колоиден (E551)

Натриев нишестен гликолат (тип A)

*Филмово покритие:*

Глицерол (E422)

Хипромелоза (E464)  
Макрогол 6000  
Магнезиев стеарат (E470B)  
Титанов диоксид (Е171)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

2 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да предпазите от влага.

## 6.5 Дани за опаковката

14, 20, 28, 30 или 50 таблетки в полипропиленова опаковка, снабдена с ограничител за таблетките и запушалка от полиетилен с ниска плътност и бял изсушаващ гел.

Големина на опаковките: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 или 1 x 50 таблетки.

2 x 28, 2 x 30 или 2 x 50 таблетки

3 x 30 таблетки

10 x 50 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier  
22 rue Garnier  
92200 Neuilly sur Seine – Франция

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 12.2008