

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noliterax 10 mg/2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține perindopril 6,79 mg echivalent cu perindopril arginină 10 mg și indapamidă 2,5 mg .

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 8 mm și raza de curbura de 11 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Noliterax 10 mg/2,5 mg este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, la pacienții deja controlați cu perindopril și indapamidă, administrate concomitent, în aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Un comprimat Noliterax 10 mg/2,5 mg pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața, înainte de masă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

La vârstnici, creatininemia trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați dacă funcția renală este normală și după luarea în considerare a răspunsului la tratament al tensiunii arteriale.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

Tratamentul este contraindicat în caz de insuficiență renală severă și moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min).

Urmărirea medicală de rutină include monitorizarea frecventă a creatininemiei și kaliemiei.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2)

Tratamentul este contraindicat în insuficiența hepatică severă.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Noliterax 10 mg/2,5 mg la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Noliterax 10 mg/2,5 mg nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Cu privire la perindopril

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociate terapiei anterioare cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4)
- Angioedem ereditar/idiopatic
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Administrarea concomitentă a Noliterax 10 mg/2,5 mg cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1)
- Administrarea concomitentă cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Noliterax 10 mg/2,5 mg nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoza semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoza de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Cu privire la indapamidă

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare altă sulfonamidă
- Insuficiență renală severă sau moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie

Cu privire la Noliterax 10 mg/2,5 mg

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, Noliterax 10 mg/2,5 mg nu trebuie utilizat la:

- Pacienți care efectuează ședințe de dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Comune perindoprilului și indapamidei

Litiu

Asocierea între litiu și combinația dintre perindopril și indapamidă nu este, de obicei, recomandată (vezi pct. 4.5).

Cu privire la perindopril

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkalemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

De obicei, nu se recomandă asocierea dintre perindopril și medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA au fost raportate cazuri de neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu deosebită precauție la pacienții cu colagenoză vasculară, la cei tratați cu imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau în cazul unei combinații a acestor factori de risc, mai ales în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului leucocitelor, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu dureri în gât, febră) (vezi pct. 4.5. și 4.8).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate reprezenta un factor contributor. Pierderea funcției renale poate apărea și doar cu modificări minime ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză de arteră renală unilaterală.

Hipersensibilitate/angioedem

Angioedemul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, incluzând perindopril (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment în cursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea perindoprilului și, înainte de externarea pacientului, trebuie instituită monitorizarea adecvată, până la dispariția completă a simptomelor. În general, în cazurile în care edemul s-a limitat la nivelul feței și buzelor, afecțiunea s-a remis fără tratament, cu toate că antihistaminicele s-au dovedit utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, care poate determina obstrucția căilor aeriene, trebuie instituită imediat terapia adecvată, ce poate include administrarea subcutanată de soluție de epinefrină 1:1000 (0,3 ml-0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

La pacienții din rasa neagră tratați cu inhibitori ai ECA s-a raportat o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu celelalte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem, fără legătură cu terapia cu inhibitor al ECA, pot prezenta un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri nu a existat anterior

angioedem facial, iar concentrațiile plasmatice ale esterazei C₁ erau în limita valorilor normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele au dispărut după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă dureri abdominale.

Administrarea concomitentă a perindoprilului cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitorii NEP (de exemplu, racecadotril), cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Inițierea racecadotril, a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a gliptinelor (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) trebuie să se efectueze cu precauție la un pacient deja tratat cu inhibitor ECA.

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactice susținute, care pot pune viața în pericol, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi). Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții alergici care urmează tratament de desensibilizare și trebuie evitată utilizarea acestora la pacienții la care se administrează imunoterapia cu venin. Cu toate acestea, la pacienții care necesită atât tratament cu inhibitor al ECA, cât și tratament de desensibilizare, aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, cu cel puțin 24 ore înainte de tratamentul de desensibilizare.

Reacții anafilactice în timpul LDL aferezei

Rar, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) cu dextran sulfat, au prezentat reacții anafilactice care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare afereză.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de dializă, în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare (de exemplu AN 69®), tratați concomitent cu un inhibitor al ECA, au fost raportate reacții anafilactice. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Aldosteronism primar

În general, pacienții cu aldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Sarcină

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un alt tratament antihipertensiv, tratament care trebuie să aibă un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Cu privire la indapamidă *Encefalopatie hepatică*

Atunci când funcția hepatică este afectată, diureticele tiazidice și diureticele cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor pot determina encefalopatie hepatică ce poate evolua spre comă hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă apar aceste reacții, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

În cazul administrării diureticelor tiazidice și a diureticelor cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacții de fotosensibilitate, se recomandă oprirea terapiei. Dacă se consideră necesară reluarea administrării diureticelor, se recomandă protecția zonelor expuse la soare sau la radiațiile ultraviolete artificiale UVA.

Precauții pentru utilizare

Comune perindoprilului și indapamidei

Insuficiență renală

În cazurile de insuficiență renală severă și moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), tratamentul este contraindicat.

La anumiți pacienți hipertensivi fără leziuni renale pre-existente diagnosticate și la care investigațiile diagnostice sanguine pentru evaluarea funcției renale arată insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reinițiat fie cu doze mai mici, fie cu o singură substanță activă.

La acești pacienți, urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea frecventă a kaliemiei și creatininemiei, după două săptămâni de tratament și ulterior la intervale de două luni, în timpul perioadei de stabilitate terapeutică. Insuficiența renală a fost raportată mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență renală subiacentă, incluzând stenoza de arteră renală.

De obicei, medicamentul nu este recomandat în caz de stenoză de arteră renală bilaterală sau de rinichi unic funcțional.

Hipotensiune arterială și depleție hidroelectrolitică

În caz de depleție de sodiu preexistentă (în special la persoanele cu stenoză de arteră renală) există risc de hipotensiune arterială apărută brusc. Ca urmare, trebuie monitorizate sistematic semnele clinice de depleție hidroelectrolitică, care pot să apară în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături. La acești pacienți trebuie efectuată monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmatice ale electroliților.

Hipotensiunea arterială marcată poate necesita administrarea unei perfuzii intravenoase cu soluție salină izotonă.

Hipotensiunea arterială tranzitorie nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului. După reechilibrarea volemică și a tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reinițiat, fie cu o doză mai mică, fie doar cu una dintre substanțele active.

Kaliemie

Combinația în doză fixă perindopril cu indapamidă nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu insuficiență renală. Similar oricărui medicament antihipertensiv administrat concomitent cu un diuretic, trebuie efectuată monitorizarea periodică a kaliemiei.

Excipienți

Noliterax 10 mg/2,5 mg nu trebuie administrat la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

Natriemie

Noliterax 10 mg/2,5 mg conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic, ”nu conține sodiu”.

Cu privire la perindopril

Tuse

Tusea seacă a fost raportată în cazul utilizării de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Tusea este caracterizată prin persistență și dispariție la întreruperea tratamentului. La apariția acestui simptom

trebuie luată în considerare etiologia iatrogenă. Dacă este preferată, cu toate acestea, administrarea de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți nu s-au stabilit eficacitatea și tolerabilitatea perindoprilului, administrat în monoterapie sau în asociere.

Risc de hipotensiune arterială și/sau de insuficiență renală (în caz de insuficiență cardiacă, depleție hidroelectrolitică etc.)

La pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial mică, în caz de stenoză de arteră renală, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză cu edeme și ascită a fost observată stimularea în exces a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special în decursul depleției hidroelectrolitice marcate (regim alimentar strict restricționat privind sodiul sau tratament diuretic prelungit).

Ca urmare, blocarea acestui sistem cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate determina, în special la prima administrare și în decursul primelor două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmatice de creatinină, arătând o insuficiență renală funcțională. Uneori, aceasta poate avea un debut acut, cu toate că rar, și se poate instala după o perioadă de timp variabilă.

În aceste cazuri, tratamentul trebuie inițiat cu o doză mică, care va fi crescută progresiv.

Vârstnici

Funcția renală și kaliemia trebuie evaluate înaintea începerii tratamentului. Doza inițială este ajustată ulterior în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție hidroelectrolitică, pentru a evita debutul brusc al hipotensiunii arteriale.

Ateroscleroză

Toți pacienții prezintă risc de hipotensiune arterială, dar trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu boală cardiacă ischemică sau cu insuficiență circulatorie cerebrală, al căror tratament va fi inițiat cu doze mici.

Hipertensiune arterială renovasculară

Tratamentul hipertensiunii arteriale renovasculare este revascularizarea. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot fi benefici la pacienții cu hipertensiune renovasculară, la care urmează să se efectueze intervenția chirurgicală de corectare sau atunci când această intervenție chirurgicală nu este posibilă.

Tratamentul cu Noliterax 10 mg/2,5 mg nu este adecvat la pacienții cu stenoză de arteră renală diagnosticată sau suspectată, deoarece tratamentul trebuie inițiat în spital, cu doze mai mici decât cele conținute de Noliterax 10 mg/2,5 mg.

Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV), tratamentul cu Noliterax 10 mg/2,5 mg nu este adecvat, deoarece terapia trebuie inițiată sub supraveghere medicală și cu doze inițiale mici. Tratamentul cu beta-blocante la pacienții hipertensivi cu insuficiență coronariană nu trebuie întrerupt: inhibitorul ECA trebuie adăugat la beta-blocant.

Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent (tendință spontană de creștere a kaliemiei), tratamentul cu Noliterax 10 mg/2,5 mg nu este adecvat, deoarece terapia trebuie inițiată sub supraveghere medicală și cu doze inițiale mici.

Glicemia trebuie monitorizată strict la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu antidiabetice orale sau cu insulină, mai ales pe parcursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în reducerea tensiunii arteriale la populația aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

Chirurgie/anestezie

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot determina hipotensiune arterială în caz de anestezie, mai ales dacă anestezicul administrat este un medicament cu potențial de scădere a tensiunii arteriale. Ca urmare, se recomandă ca tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu durată lungă de acțiune, cum este perindoprilul, să fie întrerupt, dacă este posibil, cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Stenoză de valvă aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu obstrucție la nivelul tractului de ejeție al ventriculului stâng.

Insuficiență hepatică

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este înțeles pe deplin. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă administrarea inhibitorilor ECA și să fie supravegheați medical în mod corespunzător (vezi pct. 4.8).

Hiperkaliemie

Creșteri ale kaliemiei au fost observate la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând perindopril, inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ pacienți cu insuficiență renală, degradare a funcției renale, vârstnici (> 70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și pacienți care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, precum și acei pacienți tratați cu alte medicamente asociate cu creșteri ale kaliemiei (de exemplu, heparine, co-trimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alți inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi, inhibitori de COX-2 și AINS neselective, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau substituenților de sare care conțin potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocanțele receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA și este necesară monitorizarea potasemiei și a funcției renale. Dacă utilizarea concomitentă a perindoprilului și a medicamentelor mai sus menționate este considerată adecvată, administrarea trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.5).

Cu privire la indapamidă

Echilibrul hidroelectrolitic

Natriemie

Echilibrul hidroelectrolitic și natriemia trebuie determinate înaintea inițierii tratamentului și apoi la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatică de sodiu poate fi, inițial, asimptomatică și, ca urmare, este esențială determinarea periodică a acesteia. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici și la pacienții cu ciroză (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate determina hiponatriemie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatriemia însoțită de hipovolemie pot fi responsabile de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă de ioni de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul sunt ușoare.

Kaliemie

Depleția de potasiu cu hipokaliemie reprezintă un risc major al utilizării diureticelor tiazidice și al diureticelor cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor. Hipokaliemia poate provoca tulburări

musculare. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției valorilor scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului ($< 3,4$ mmol/l) trebuie prevenit la anumiți pacienți cu risc crescut, cum sunt vârstnicii și/sau pacienții malnutriți, indiferent dacă utilizează sau nu medicație multiplă, pacienții cu ciroză cu edeme și ascită, pacienții cu afecțiuni coronariene și pacienții cu insuficiență cardiacă.

În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor cardiace și riscul tulburărilor de ritm.

De asemenea, pacienții cu interval QT prelungit reprezintă un grup cu risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, ca și bradicardia, acționează ca un factor favorizant pentru apariția tulburărilor de ritm severe, în special torsada vârfurilor, care poate fi letală.

În toate cazurile, este necesară determinarea mai frecventă a kaliemiei. Prima determinare a kaliemiei trebuie realizată în decursul primei săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă se observă valori mici ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, este necesară corectarea acestora prin instituirea terapiei adecvate. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Calcemie

Diureticele tiazidice și diureticele cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor pot reduce excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Creșterea marcată a calcemiei poate fi legată de existența unui hiperparatiroidism nediagnosticat. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt, înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

Magneziemie

S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite cu acestea, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Glicemie

Monitorizarea glicemiei este importantă la pacienții cu diabet zaharat, în special în cazul în care concentrația plasmatică a potasiului este mică.

Acid uric

Pacienții cu hiperuricemie prezintă o tendință crescută de apariție a atacurilor de gută.

Funcția renală și diureticele

Diureticele tiazidice și diureticele cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor sunt pe deplin eficiente numai în cazurile în care funcția renală este normală sau doar ușor alterată (valorile creatininemiei mai mici de aproximativ 25 mg/l, adică 220 μ mol/l pentru un adult).

La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex, conform formulei Cockcroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea} / 0,814 \times \text{concentrația plasmatică a creatininei}$$

unde:

- vârsta este exprimată în ani
- greutatea este exprimată în kg
- valoarea concentrației plasmatice a creatininei este exprimată în μ mol/l

Această formulă este valabilă pentru un bărbat vârstnic și trebuie adaptată la femei, înmulțind rezultatul cu 0,85.

Hipovolemia, determinată de pierderea de apă și sodiu la începutul tratamentului cu diuretice, determină o reducere a filtrării glomerulare. Acesta poate să determine o creștere a concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe negative la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava, cu toate acestea, o afecțiune renală preexistentă.

Sportivi

Sportivii trebuie atenționați că acest medicament conține o substanță activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom cu unghi închis secundar

Sulfonamidele sau derivații de sulfonamidă sunt medicamente ce pot provoca o reacție idiosincronică, manifestată prin efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și apar de obicei în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea medicamentului. Netratat, glaucomul acut cu unghi închis poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar este întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamente medicale sau chirurgicale prompte pot fi luate în considerare în cazul în care presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergii la sulfonamide sau peniciline.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Comune perindoprilului și indapamidei

Asocieri nerecomandate:

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au observat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril cu indapamidă în asociere cu litiu, dar dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită:

- Baclofen: creșterea efectului de scădere a tensiunii arteriale. Monitorizarea tensiunii arteriale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.
- Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi): când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în dozele corespunzătoare schemelor terapeutice antiinflamatoare, inhibitori de COX₂ și AINS neselective) poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu AINS poate duce la o creștere a riscului de agravare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute, și la o creștere a kaliemiei, mai ales la pacienții cu afectare preexistentă a funcției renale. Tratamentul concomitent trebuie administrat cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent, și, ulterior, periodic.

Asocieri care necesită oarecare prudență:

- Antidepresive similare imipraminei (triciclice), neuroleptice: creșterea efectului de scădere a tensiunii arteriale și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Cu privire la perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece poate crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct 4.3 și 4.4). Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze de perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct.4.4).

Medicamente care produc hiperkaliemie

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Noliterax 10mg/2,5mg poate apărea hiperkaliemie. Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amiloridul. Asocierea dintre aceste medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, utilizarea concomitentă a Noliterax 10 mg/2,5 mg cu medicamentele de mai sus, nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3):

- Aliskiren: La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare.
- Tratamente extracorporale: Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poliacrilonitril), precum și afereza cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoidice (vezi pct. 4.3). Dacă astfel de tratamente sunt necesare, trebuie luată în considerare utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.

Asocieri nerecomandate:

- Aliskiren: La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).
- Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină: În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).
- Estramustină: Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este angioedemul.
- Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu: triamteren, amilorid), potasiu (săruri): Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiență renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct 4.4). Cu toate acestea, dacă administrarea concomitentă este indicată, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiență cardiacă, vezi "Asocieri care necesită prudență deosebită".

Asocieri care necesită prudență deosebită:

- Medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale): Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate crește efectul de scădere a glicemiei, cu risc de apariție a hipoglicemiei. Acest fenomen este mai posibil să apară în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.
- Diuretice care nu economisesc potasiu: Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive

poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv.

În caz de hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic ce nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent.

În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.

- Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă): Eplerenonă sau spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV NYHA, cu fracție de ejeție <40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații. Înaintea începerii tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi, lunar.

Asocieri care necesită oarecare prudență

- Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare: Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensiv al perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina, alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.
- Alopurinol, medicamente citostatice sau imunosupresoare, corticosteroizi cu administrare sistemică sau procainamidă: administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate determina creșterea riscului de leucopenie (vezi pct. 4.4).
- Medicamente anestezice: inhibitorii ECA pot crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al anumitor anestezice (vezi pct. 4.4).
- Simpatomimetice: Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
- Aur: reacțiile de tip nitric (cu simptome incluzând eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate, rar, la pacienții tratați injectabil cu aur (aurotiomalat de sodiu) la care se administrează concomitent inhibitori ai ECA, incluzând perindopril.

Cu privire la indapamidă

Asocieri care necesită prudență deosebită

- Medicamente care determină torsada vârfurilor: din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție atunci când este utilizată concomitent cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt, dar fără a se limita la: medicamentele antiaritmice din clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă), medicamentele antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol), unele antipsihotice: fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpridă, sultapridă, tiapridă), butirofenone (de exemplu, droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (de exemplu, pimozidă), alte substanțe (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină i.v., metadonă, astemizol, terfenadină). Se recomandă prevenirea hipokaliemiei și corectarea acesteia, dacă este necesar precum și monitorizarea intervalului QT.
- Medicamente cu efect de scădere a concentrației plasmatice a potasiului: amfotericină B (administrare i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante: risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului și corectarea acesteia, dacă este necesar; prudență deosebită în cazul tratamentului cu digitalice. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.
- Digitalice: hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. Se recomandă monitorizarea potasemiei, a magneziemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

- Alopurinol: administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Asocieri care necesită oarecare prudență

- Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren): Cu toate că asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea cu toate acestea hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se recomandă reevaluarea tratamentului.
- Metformin: acidoză lactică din cauza metforminului, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională, legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. Nu se recomandă administrarea de metformin în cazul în care concentrația plasmatică a creatininei depășește 15 mg/l (135 micromol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 micromol/l) la femei.
- Substanțe de contrast iodate: în caz de deshidratare determinată de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate. Rehidratarea trebuie efectuată înainte de administrarea substanței de contrast iodate.
- Calciu (săruri): risc de creștere a calcemiei din cauza scăderii eliminării renale a calciului.
- Ciclosporină, tacrolimus: risc de creștere a concentrației plasmatice a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline.
- Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică): Scădere a efectului antihipertensiv (retenție de apă/sodiu datorată corticosteroizilor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Din cauza efectelor fiecărei componente a combinației medicamentoase asupra sarcinii și alăptării, Noliterax 10 mg/2,5 mg nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Noliterax 10 mg/2,5 mg este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină.

Noliterax 10 mg/2,5 mg nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Noliterax 10 mg/2,5 mg trebuie luată având în vedere importanța tratamentului pentru mamă.

Sarcina

Cu privire la perindopril

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate, ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină, nu sunt concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere mică a acestui risc. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază terapia alternativă.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs începând cu trimestrul al treilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați strict pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Cu privire la indapamidă

Datele provenite din utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în timpul trimestrului al treilea de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern, precum și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie feto-placentară și întârzierea creșterii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Noliterax 10 mg/2,5 mg nu este recomandat în timpul alăptării.

Cu privire la perindopril

Deoarece nu există informații disponibile cu privire la utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, perindoprilul nu este recomandat și sunt de preferat alte tratamente cu un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în timpul alăptării, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

Cu privire la indapamidă

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele uman. Pot să apară hipersensibilitate la medicamente derivate de sulfonamide, hipokaliemie. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate, în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar suprimarea lactației.

Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Comune perindoprilului și indapamidei

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează niciun efect asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cele două substanțe active, administrate separat sau în combinația în doză fixă Noliterax 10 mg/2,5 mg, nu au nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar la unii pacienți pot să apară reacții adverse individuale legate de tensiunea arterială mică, în special la începutul tratamentului sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

Prin urmare, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea de perindopril inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde să reducă pierderea de potasiu determinată de indapamidă. Șase procente din pacienții tratați cu Noliterax 10 mg/2,5 mg au prezentat hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt :

- pentru perindopril: amețeli, cefalee, parestezii, disgeuzie, afectare a vederii, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, spasme musculare și astenie.
- pentru indapamidă: hipokaliemie, reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienți cu predispoziție la reacții alergice și astmatice, și erupții maculopapulare.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau în urma utilizării după punerea pe piață și au fost clasificate după frecvență, astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Perindopril	Indapamidă
Infecții și infestări	Rinită	Foarte rare	-
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Anemie aplastică	-	Foarte rare
	Pancitopenie	Foarte rare	-
	Leucopenie	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice	-	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiponatriemie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Hipocloremie	-	Rare
	Hipomagneziemie	-	Rare
	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Hipokaliemie	-	Frecvente
Tulburări psihice	Afectare a dispoziției	Mai puțin frecvente	-
	Depresie	Mai puțin frecvente*	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	-
	Cefalee	Frecvente	Rare
	Parestezii	Frecvente	Rare
	Disgeuzie	Frecvente	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-
	Sincope	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută

	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Afectare a vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente	Rare
	Tinitus	Frecvente	-
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfulor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte aflate în raport cu hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-
	Hiperemie tranzitorie care apare în special la nivelul feței și gâtului	Rare*	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-
	Dispnee	Frecvente	-
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare	-
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Greață	Frecvente	Rare
	Vărsături	Frecvente	Cu frecvență necunoscută

	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Afectare a funcției hepatice	-	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-
	Erupții cutanate maculopapulare	-	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigus	Mai puțin frecvente*	-
	Agravare a psoriazisului	Rare*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic acut diseminat preexistent	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralгии	Mai puțin frecvente*	-
	Mialгии	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	-	Cu frecvență necunoscută
	Rabdomioliză	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Anurie/oligurie	Rare*	-
	Insuficiență renală acută	Rare	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	-
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*	-
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-
	Pirexie	Mai puțin frecvente*	-
	Fatigabilitate	-	Rare

Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a valorilor serice ale bilirubinei	Rare	-
	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Căderi	Mai puțin frecvente*	-

*Frecvența calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate în urma raportărilor spontane

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamidă 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.

- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Cea mai frecventă reacție adversă în caz de supradozaj este hipotensiunea arterială, uneori asociată cu greață, vărsături, crampe musculare, amețeli, somnolență, stare confuzională, oligurie care poate progresa spre anurie (din cauza hipovolemiei). Poate să apară dezechilibru hidroelectrolitic (hiponatriemie, hipokaliemie).

Abordare terapeutică

Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului (medicamentelor) ingerat (ingerate) prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, urmate de restabilirea echilibrului hidroelectrolitic, într-o unitate medicală specializată, până la revenirea la normal.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale marcate, aceasta poate fi tratată prin așezarea pacientului în supinație, având capul sub nivelul corpului. Dacă este necesar, se va administra soluție salină izotonă în perfuzie intravenoasă sau se poate utiliza oricare altă metodă de expansiune volemică.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi dializat (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, în combinații, codul ATC: C09BA04.

Noliterax 10 mg /2,5 mg este o combinație în doză fixă de sare perindopril arginină, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamidic. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărui component luat separat, alături de cele datorate acțiunii sinergice aditive a celor două substanțe active atunci când sunt combinate.

Mecanism de acțiune

Cu privire la perindopril

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA), enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II, o substanță vasoconstrictoare; în plus, enzima stimulează secreția de aldosteron de către corticala suprarenală și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducerea secreției de aldosteron
- creșterea activității reninei plasmatice, deoarece aldosteronul nu mai exercită feed-back negativ
- scăderea rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra patului vascular de la nivel muscular și renal, fără depleție hidroelectrolitică concomitentă sau tahicardie reflexă, în cazul tratamentului cronic.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului apare, de asemenea, la pacienții cu valori mici sau normale ale reninемiei.

Perindoprilul acționează prin intermediul metabolitului său activ, perindoprilat. Ceilalți metaboliți sunt inactivi.

Perindoprilul reduce travaliul cardiac:

- prin efect vasodilatator asupra venelor, determinat probabil de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: scăderea presarcinii
- prin scăderea rezistenței periferice totale: scăderea postsarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o scădere a presiunilor de umplere la nivelul ventriculului stâng și ventriculului drept
- o scădere a rezistenței periferice totale
- o creștere a debitului cardiac și o îmbunătățire a indexului cardiac
- o creștere a fluxului sanguin regional la nivel muscular.

Rezultatele testelor de efort au evidențiat, de asemenea, îmbunătățiri.

Cu privire la indapamidă

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu inel indolic, înrudită farmacologic cu grupul diureticelor tiazidice. Indapamida inhibă reabsorbția sodiului în segmentul cortical de diluție. Crește excreția urinară a sodiului și clorului și, într-o măsură mai mică, excreția potasiului și magneziului, crescând astfel diureza și având un efect antihipertensiv.

Efecte farmacodinamice

Cu privire la Noliterax 10 mg/2,5 mg

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, Noliterax 10 mg /2,5 mg exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, a evaluat prin ecocardiografie efectul combinației în doză fixă perindopril/indapamidă asupra HVS, comparativ cu enalaprilul, administrat în monoterapie.

În studiul PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS (definită prin indicele de masă al ventriculului stâng (IMVS) $> 120 \text{ g/m}^2$ la bărbați și $> 100 \text{ g/m}^2$ la femei) au fost randomizați fie în grupul de tratament cu perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg, fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg o dată pe zi, pe parcursul unui an de tratament. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, până la administrarea unei doze de perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) și indapamidă 2,5 mg sau enalapril 40 mg, o dată pe zi. Doar la 34% dintre pacienți s-a menținut administrarea unei doze de perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg (comparativ cu 20% la care s-a menținut administrarea unei doze de enalapril 10 mg).

La sfârșitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ, mai mult în grupul de tratament cu perindopril/indapamidă ($-10,1 \text{ g/m}^2$), comparativ cu grupul de tratament cu enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri privind modificarea IMVS a fost de $-8,3$ (95% ÎI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Un efect mai bun asupra IMVS a fost obținut cu doza de perindopril 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg)/indapamidă 2,5 mg.

În privința tensiunii arteriale, diferențele medii estimate între grupuri, la populația randomizată, au fost de $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% ÎI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) pentru tensiunea arterială sistolică și de $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% ÎI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului de tratament cu perindopril/indapamidă.

Cu privire la perindopril

Perindoprilul acționează în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară până la moderată sau severă. Scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în clinostatism, cât și în ortostatism. Efectul antihipertensiv este maxim între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și se menține peste 24 ore.

Există un grad mare de blocare reziduală a enzimei de conversie a angiotensinei la 24 ore, de aproximativ 80%.

La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă după o lună și este menținută fără risc de tahifilaxie.

Înteruperea tratamentului nu are efect de rebound asupra hipertensiunii arteriale.

Perindoprilul are proprietăți vasodilatatoare și restabilește elasticitatea trunchiurilor arterelor principale, corectează modificările histomorfometrice la nivelul arterelor de rezistență și produce o reducere a hipertrofiei ventriculare stângi.

Dacă este necesară, asocierea unui diuretic tiazidic determină un efect sinergic aditiv.

Asocierea dintre un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie determinat de administrarea diureticului în monoterapie.

Cu privire la indapamidă

Indapamida, administrată în monoterapie, are un efect antihipertensiv care durează 24 ore. Acest efect apare la doze la care proprietățile diuretice sunt minime.

Acțiunea sa antihipertensivă este proporțională cu îmbunătățirea complianței arteriale și cu scăderea rezistenței vasculare periferice totale și arteriolare.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

În cazul în care sunt depășite dozele recomandate de diuretice tiazidice sau de diuretice cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor, efectul de scădere a tensiunii arteriale atinge un platou, în timp

ce riscul de reacții adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, nu trebuie crescute dozele.

Mai mult, s-a demonstrat faptul că, la pacienții hipertensivi, administrarea de indapamidă pe termen scurt, mediu și lung:

- nu are efect asupra metabolismului lipidic: trigliceride, LDL-colesterol și HDL-colesterol
- nu are efect asupra metabolismului glucidic, chiar și la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială.

Date din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind administrarea Noliterax 10 mg/2,5 mg la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cu privire la Noliterax 10 mg/2,5 mg

Administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă nu modifică proprietățile lor farmacocinetice, comparativ cu administrarea în monoterapie.

Cu privire la perindopril

Absorbție și biodisponibilitate

Perindoprilul se absoarbe rapid după administrare orală și atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 1 oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este egal cu 1 oră.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia la perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, sarea perindopril arginină trebuie administrată oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul nelegat. Legarea de proteinele plasmatice a perindoprilatului este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei, dar este dependentă de concentrație.

Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. Douăzeci și șapte de procente din doza de perindopril administrată ajung în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară, iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, atingând starea de echilibru în decurs de 4 zile.

Liniaritate/non-liniaritate

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.

Insuficiență renală

Ajustarea dozei este necesară în caz de insuficiență renală și se va face în funcție de gradul afectării (clearance-ul creatininei).

Dializă

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

Ciroză

Cinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al substanței nemodificate este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Cu privire la indapamidă

Absorbție

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul digestiv.

La om, concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră după administrarea orală a medicamentului.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este de 79%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14-24 ore (cu o medie de 18 ore). Administrarea de doze repetate nu determină acumulare. Eliminarea se realizează, în principal, prin urină (70% din doza) și prin materiile fecale (22%), sub formă de metaboliți inactivi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Combinăția în doză fixă perindopril/indapamidă prezintă o toxicitate ușor crescută comparativ cu fiecare substanță activă în parte. La șobolan, manifestările renale nu par să fie potențate. Cu toate acestea, combinația în doză fixă produce toxicitate gastro-intestinală la câine, iar la șobolan, maternotoxicitate fără efect teratogen.

Cu toate acestea, aceste reacții adverse apar la doze mult mai mari decât cele terapeutice.

Cu privire la perindopril

În studiile de toxicitate după administrarea orală de doze repetate (șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării tardive a fetoșilor, determinând moartea fetoșilor și malformații congenitale la rozătoare și iepuri: s-au observat leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată la șobolanii de ambele sexe.

La șobolan și șoarece, în studiile de lungă durată, nu s-au observat efecte carcinogene .

Cu privire la indapamidă

Cele mai mari doze administrate oral la diferite specii de animale (de 40 până la de 8000 ori mai mari decât doza terapeutică) au arătat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. În timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal, simptomele majore de intoxicație au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, adică bradipnee și vasodilatație periferică.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au arătat embriotoxicitate sau teratogenitate, iar fertilitatea nu a fost afectată.

Testele privind proprietățile mutagene și carcinogene ale indapamidei au fost negative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu (E470B)

Maltodextrină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film

Glicerol (E422)

Hipromeloză (E464)

Macrogol 6000

Stearat de magneziu (E470B)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

14, 20, 28, 30 sau 50 comprimate ambalate în flacoane din polipropilenă, prevăzute cu reductor de flux din polietilenă de joasă densitate și capac din polietilenă de joasă densitate, cu silicagel.

Mărimea ambalajului: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 sau 1 x 50 comprimate
2 x 28, 2 x 30 sau 2 x 50 comprimate
3 x 30 comprimate
4 x 30 comprimate
10 x 50 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11146/2018/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2009
Data ultimei reînnoiri autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023