

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)
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză 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 C_1 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 anafilactoide în timpul desensibilizării

Au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactoide 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 anafilactoide 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 anafilactoide 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 anafilactoide. 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 asocieră.

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 înainte 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 blocantelor 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 blocantele 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 rabdomioliză, 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 alergie 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 letal) (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

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține perindopril 3,395 mg echivalent cu perindopril arginină 5 mg și indapamidă 1,25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 71,33 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate albe, de formă alungită.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială la adulți. Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg este indicat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată corespunzător doar cu perindopril.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală este de un comprimat filmat Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața și înainte de masă.

Este recomandată stabilirea treptată individuală a dozei, în funcție de componente, atunci când este posibil. Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg comprimate filmate trebuie utilizat atunci când tensiunea arterială nu poate fi controlată corespunzător cu Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg comprimate filmate (acolo unde este disponibil). Când este posibil clinic, trecerea directă de pe monoterapie pe Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg poate fi luată în considerare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

Tratamentul trebuie inițiat după evaluarea răspunsului tensiunii arteriale și a funcției renale.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), tratamentul este contraindicat. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), se recomandă începerea tratamentului cu doze adecvate din fiecare componentă în parte.

La pacienți cu clearance-ul creatininei mai mare sau egal cu 60 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

În general, controalele medicale uzuale ulterioare vor include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatiche ale creatininei și potasiului.

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

În insuficiența hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației perindopril arginină/indapamidă la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Legate de perindopril:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al 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 Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 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 Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 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)
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Legate de indapamidă:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice altă sulfonamidă
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie

Legate de Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg:

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

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg nu trebuie utilizat la:

- Pacienți tratați prin dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată, netratată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Comune perindoprilului și indapamidei:

Litiu

De regulă, administrarea concomitentă de litiu și combinația dintre perindopril și indapamidă nu este 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, hiperkaliemiei 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 absolut 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 substituenți de sare care conțin potasiu

De obicei, nu se recomandă asocierea dintre perindopril și medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți 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 multă atenție la pacienții cu colagenoză vasculară, la cei tratați cu imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau la pacienții care prezintă o combinație a acestor factori, mai ales în cazul unei disfuncții renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții severe care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la astfel de 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

Cazuri de angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui au fost raportate rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acestea pot apărea în orice moment al tratamentului. În asemenea cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și se recomandă o monitorizare adecvată, pentru a se asigura dispariția completă a simptomelor, înaintea externării pacientului. În cazurile în care edemul s-a limitat la nivelul feței și buzelor, starea pacientului s-a corectat fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringelui poate fi letal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, cu posibilitate de obstrucție a căilor respiratorii, trebuie administrat imediat tratamentul adecvat, care poate include administrarea subcutanată de soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 – 0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

În cazul pacienților aparținând rasei negre 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 inhibitori ai ECA, pot avea un risc crescut de angioedem în cazul utilizării inhibitorilor ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au acuzat dureri abdominale (cu sau fără grețuri sau vărsături); în unele cazuri, pacienții nu au prezentat anterior angioedem facial, iar concentrația plasmatică a esterazei C-1 a fost normală. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au ameliorat după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care acuză 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 anafilactoide în timpul desensibilizării

La pacienții tratați cu un inhibitor al ECA, în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi), au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactoide susținute, care pot pune viața în pericol. Tratamentul cu un inhibitor al ECA trebuie efectuat cu prudență la pacienții alergici care urmează tratament de desensibilizare și trebuie evitat la pacienții la care se efectuează imunoterapie cu venin. Totuși, la pacienții care necesită atât tratament cu inhibitor al ECA, cât și tratament de desensibilizare, aceste reacții adverse pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, cu cel puțin 24 ore înainte de inițierea tratamentului de desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

Au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactoide, care au pus viața în pericol, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, în timpul aferezei LDL cu dextran sulfat. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de dializă cu membrane cu flux mare (cum ar fi AN 69), tratați în același timp cu un inhibitor al ECA, au fost raportate cazuri de reacții anafilactoide. La acești pacienți se poate lua în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei alte clase de 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.

Sarcina

În timpul sarcinii nu trebuie inițiat tratamentul cu inhibitori ai ECA. Cu excepția cazurilor în care tratamentul cu inhibitori ai ECA este indispensabil, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute

pe un alt tratament antihipertensiv, cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina s-a confirmat, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Cu privire la indapamidă:

Encefalopatie hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, diureticele tiazidice și diureticele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică ce poate evolua spre comă hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă apar aceste reacții, administrarea diureticelor trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de fotosensibilitate la utilizarea diureticelor tiazidice și a celor înrudite cu tiazidele (vezi pct. 4.8). Dacă reacțiile de fotosensibilitate apar în timpul tratamentului, se recomandă oprirea acestuia; dacă se consideră necesară reluarea tratamentului cu diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

Precauții speciale

Comune perindoprilului și indapamidei

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

La unii pacienți hipertensivi fără leziuni renale aparente pre-existente și la care evaluarea hematologică arată o insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat fie cu doze mici, fie cu o singură substanță activă.

La acești pacienți, urmărirea medicală uzuală include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului, după două săptămâni de tratament și apoi la intervale de două luni, în timpul perioadei stabile terapeutice. Insuficiența renală a fost raportată mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență renală subiacentă cu stenoză de arteră renală.

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

Hipotensiune arterială și depleție hidroelectrolitică

Există risc de hipotensiune arterială apărută brusc în prezența depleției de sodiu pre-existent (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală). De aceea, trebuie monitorizate sistematic semnele clinice de depleție de apă și electroliți, care pot apărea în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături.

La acești pacienți trebuie avută în vedere monitorizarea periodică 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 restabilirea unui volum sanguin satisfăcător și a tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reluat, fie cu o doză mai mică, fie doar cu una dintre substanțele active.

Kaliemie

Asocierea perindoprilului cu indapamidă nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu insuficiență renală. Similar altor medicamente antihipertensive administrate în asociere cu un diuretic, trebuie efectuată monitorizarea periodică a kaliemiei.

Excipienți

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg nu trebuie administrat la pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

Natriemie

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic, “nu conține sodiu”.

Cu privire la perindopril:

Tuse

După utilizarea de inhibitor al ECA a fost raportată tusea seacă. Tusea este caracterizată prin persistență și dispariție la întreruperea tratamentului. La apariția acestui simptom, trebuie avută în vedere etiologia iatrogenă. Dacă este totuși preferată administrarea de inhibitor al ECA, 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 de apă și electroliți, etc.)

La pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial scăzută, în caz de stenoză de arteră renală, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză cu edeme și ascită, a fost observată stimularea marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special în timpul depleției marcate de apă și electroliți (dietă strictă fără sare sau tratament diuretic prelungit).

Ca urmare, blocarea acestui sistem cu un inhibitor al ECA poate determina, în special la prima administrare și în timpul primelor două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmatice de creatinină, fapt ce denotă o insuficiență renală funcțională. Uneori, aceasta poate avea un debut acut, deși rar, și se poate instala după o perioadă de timp variabilă.

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

Vârstnici

Funcția renală și kaliemia trebuie evaluate înaintea începerii tratamentului. Doza inițială este ajustată ulterior, în funcție de răspunsul la tratament al valorilor tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție de apă și electroliți, 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 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 ECA pot fi benefici la acei pacienți cu hipertensiune renovasculară, la care urmează să se efectueze intervenția chirurgicală de corectare sau când această intervenție chirurgicală nu este posibilă.

Dacă Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg este prescris la pacienți cu stenoză de arteră renală diagnosticată sau suspectată, tratamentul trebuie inițiat în spital, cu doze mici și trebuie monitorizate funcția renală și kaliemia, deoarece unii pacienți pot dezvolta insuficiență renală funcțională, reversibilă la întreruperea tratamentului.

Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (gradul IV), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică. 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 concentrației de potasiu în sânge), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă.

La pacienții tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie monitorizată atent, mai ales în timpul primei luni de tratament cu inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, perindoprilul are o eficacitate antihipertensivă mai redusă la pacienții care aparțin rasei negre, comparativ cu pacienții care aparțin altor rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a reninемiei reduse la populația hipertensivă aparținând rasei negre.

Chirurgie/anestezie

Inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială în caz de anestezie, în special atunci când anesteziul administrat este un medicament cu potențial de scădere a tensiunii arteriale.

De aceea, se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai ECA cu efect de lungă durată, cum este perindoprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Stenoză aortică sau stenoză mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu obstrucție a căii de ejeecție a 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 cunoscut. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care dezvoltă icter sau prezintă creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitor al ECA și să fie monitorizați medical adecvat (vezi pct. 4.8).

Hiperkaliemie

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu perindopril, s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, 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 apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea disfuncției renale, vârsta (peste 70 ani), diabetul zaharat, evenimentele intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren, amilorid), a suplimentelor de potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu; risc prezintă și pacienții care utilizează alte tratamente care pot crește kaliemia (de exemplu heparine, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alți inhibitori ai ECA, blocanți 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, a diureticelor care economisesc potasiu, dar și a substituenților de sare care conțin potasiu poate duce la creșterea semnificativă a kaliemiei, mai ales la pacienții cu insuficiență renală. Hiperkaliemia poate produce aritmii severe, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocantele 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 cu medicamentele mai sus-menționate este considerată necesară, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.5).

Cu privire la indapamidă:

Echilibrul hidroelectrolitic

Natriemie

Aceasta trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului, și apoi la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatice de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, de aceea, este necesară determinarea periodică. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici sau 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 poate fi responsabilă 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 consecutivă este un risc major al diureticelor tiazidice și al diureticelor înrudite cu tiazidicele. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției concentrațiilor plasmatiche de potasiu scăzute ($<3,4$ 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 boli 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 sunt un grup de risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum 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 frecventă a kaliemiei. Prima testare a kaliemiei trebuie realizată în prima săptămână după începerea tratamentului.

Dacă se observă valori mici ale concentrațiilor plasmatiche ale potasiului, este necesară corectarea terapeutică. 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 înrudite cu tiazidele 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 nedagnosticat. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt înaintea investigării 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 atunci când concentrația plasmatică a potasiului este mică.

Acid uric

Pacienții cu hiperuricemie prezintă un risc crescut de apariție a atacurilor de gută.

Funcția renală și diureticele

Diureticele tiazidice și diureticele înrudite cu tiazidele sunt pe deplin eficace numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia $<$ aproximativ 25 mg/l, adică 220 μ mol/l la adult). La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate, sex, după formula 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

- creatinina plasmatică 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 de la începutul tratamentului cu diuretice, determină o scădere a filtrării glomerulare. Poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe negative la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o disfuncție 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 alergie la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Comune perindoprilului și indapamidei:

Administrări concomitente nerecomandate:

Litiu: creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și toxicității acestuia s-au observat în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA. Utilizarea concomitentă a combinației de perindopril și indapamidă cu litiu nu este recomandată, dar dacă această utilizare concomitentă se dovedește necesară, trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:

- **Baclofen:** Creștere a efectului antihipertensiv. Monitorizare a 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 și 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 disfuncție renală pre-existentă. 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.

Administrări concomitente care necesită prudență:

- **Antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei (triciclice), neuroleptice:** Creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Determinate de perindopril:

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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 induc hiperkaliemia

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Noliprel Arg Forte 5mg/1,25mg poate apărea hiperkaliemie. Anumite medicamente sau clase terapeutice pot crește incidența apariției hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, blocați 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 Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 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.

Administrare concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3):

Aliskiren : La pacienții cu diabet zaharat sau cu afectare renală cresc riscul de hiperkaliemie, de agravare a funcției renale, precum și morbi-mortalitatea cardiovasculară.

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 anafilactoide (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.

Administrații concomitente nerecomandate:

- **Aliskiren:** La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau cu afectare renală, cresc riscul de hiperkaliemie, de agravare a funcției renale, precum și morbi-mortalitatea cardiovasculară (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 edemul angioneurotic (angioedemul).
- **Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid...), potasiu (săruri):** Hiperkaliemie (potențial letală), mai ales în asociere cu insuficiența renală (efect hiperkalemic aditiv). Nu este recomandată asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate anterior (vezi pct. 4.4). Dacă, totuși, utilizarea concomitentă este indicată, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi secțiunea "Asocieri care necesită prudență deosebită".

Administrații concomitente 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) pot provoca creșterea riscului de hipoglicemie. Cel mai probabil, acest

fenomen poate apărea în timpul primelor săptămâni de tratament 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.

Administrări concomitente care necesită prudență:

- **Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare:** Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult valorile tensionale.
- **Alopurinol, citostatice sau medicamente imunosupresoare, glucocorticoizi 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 hipotensiv al anumitor anestezice (vezi pct. 4.4).
- **Simpatomimetice:** Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
- **Aur:** Au fost raportate rar reacții de tip nitric (cu simptome incluzând eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială) la pacienții tratați concomitent cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

Determinate de indapamidă:

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:

- **Medicamente care determină torsada vârfurilor:** Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție concomitent cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum sunt, dar fără a se limita la:
 - medicamente antiaritmice clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
 - medicamente antiaritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol),
 - unele antipsihotice: fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, 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). Este necesară prevenirea concentrațiilor plasmatice mici de potasiu și corectarea acestora, dacă este necesar precum și monitorizarea intervalului QT.

- **Medicamente hipokaliemiante:** 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, dacă este necesar, corectarea acesteia; se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului cu digitalice. Trebuie utilizate laxative de volum.
- **Preparate 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.

Administrări concomitente care necesită prudență:

- **Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren):** Chiar dacă asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.
- **Metformin:** Acidoză lactică indusă de metformin, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. A nu se utiliza metformin când 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 înaintea administrării substanței de contrast.
- **Calciu (săruri):** Risc de creștere a calcemiei determinat de scăderea 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, Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină. Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 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).

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concludente; totuși, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazurilor când tratamentul cu inhibitori ai ECA este indispensabil, pacienților care planifică o sarcină le va fi recomandat un alt tratament antihipertensiv care poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii. Când sarcina s-a confirmat, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă.

Se cunoaște faptul că expunerea la inhibitori ai ECA în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate umană (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere a

osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs din al doilea trimestru de sarcină, este recomandată monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați atent 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 și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie feto-placentară și întârziere a 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

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 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. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hipokaliemie. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

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

Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Comune pentru perindopril și indapamidă

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, separat sau în combinația fixă Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg, nu au nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar la unii pacienți pot să apară anumite reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în cazul terapiei asociate cu alte medicamente antihipertensive.

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

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. 4% dintre pacienții tratați cu Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg au prezentat hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

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

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse s-au observat în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață și au fost clasificate din punct de vedere al frecvenței:

Foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100); rare (>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
Tulburări ale sistemului imunitar	Trombocitopenie (vezi 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice	-	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	-	Frecvente
	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă după 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

Tulburări psihice	Tulburări ale 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	-
	În caz de insuficiență hepatică există posibilitatea instalării encefalopatiei hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	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	-	<u>Cu frecvență necunoscută</u>
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 letal) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune arterială (și reacții datorate hipotensiunii arteriale) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare

	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare*	-
	Fenomen Raynaud	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	-
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	-
	Erupții cutanate	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 sânelui	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 bilirubinei serice	Rare	-
	Creștere a enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a hemoglobinei și scădere a 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 plasmatică 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 evolua spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot să apară tulburări de retenție hidrosalină (hiponatriemie, hipokaliemie).

Tratament

Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului ingerat prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, apoi restabilirea balanței hidroelectrolitice într-o unitate medicală specializată, până la normalizare.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale marcate, aceasta poate fi tratată prin așezarea pacientului în clinostatism, având capul poziționat sub nivelul corpului. Dacă este necesar, se va administra soluție salină izotonă în perfuzie i.v. sau oricare alte soluții de expansiune volemică.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi eliminat prin dializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: perindopril și diuretice, codul ATC: C09BA04

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg este o combinație de perindopril sare de arginină, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamidic. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărei componente luate separat, alături de cele datorate acțiunii sinergice aditive ale celor două substanțe active.

Mecanism de acțiune

Cu privire la Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg:

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg produce efectele antihipertensive sinergice aditive ale celor două componente.

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 corticula suprarenală și metabolizarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducere a secreției de aldosteron
- creștere a activității reninei plasmatice, deoarece aldosteronul nu mai exercită feed-back negativ
- scădere a rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra vascularizației de la nivel muscular și renal, fără depleție hidrosalină concomitentă sau tahicardie reflexă în cazul tratamentului cronic.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului este evidentă și la pacienții cu valori mici sau normale ale reninemiei.

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

Perindoprilul scade travaliul cardiac:

- prin efect venodilatator, determinat probabil de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: scădere a presarcinii
- prin scăderea rezistenței periferice totale: scădere a postsarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o scădere a presiunilor de umplere ale ventriculului stâng și 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 excreția urinară și având un efect antihipertensiv.

Efecte farmacodinamice

Cu privire la Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg:

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism. Acest efect antihipertensiv durează 24 ore. Scăderea tensiunii arteriale se obține în mai puțin de o lună, fără tahifilaxie; întreruperea tratamentului nu are efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a determinat un efect antihipertensiv de natură sinergică, comparativ cu administrarea fiecărei substanțe active în monoterapie.

Nu s-a studiat efectul combinației cu doză mică de NOLIPREL ARG FORTE 5 mg/1,25 mg asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb, a evaluat din punct de vedere ecocardiografic efectele combinației perindopril/indapamidă asupra HVS comparativ cu administrarea de enalapril în monoterapie.

În studiul PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS (definită prin indexul de masă al ventriculului stâng (IMVS) $>120\text{g/m}^2$ la bărbați și $>100\text{g/m}^2$ la femei) au fost incluși prin randomizare fie în grupul de tratament cu perindopril terțbutilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină)/indapamidă 0,625 mg fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg o dată pe zi, fiind urmăriți pe parcursul unui an de terapie. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul terapeutic al tensiunii arteriale, până la 8 mg perindopril terțbutilamină (echivalent cu 10 mg perindopril arginină) și până la 2,5 mg indapamidă, respectiv până la 40 mg enalapril o dată pe zi. Doar 34% dintre subiecți au rămas tratați cu 2 mg perindopril terțbutilamină (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină)/0,625mg indapamidă (comparativ cu 20% tratați cu 10 mg enalapril).

La finalul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ mai mult în grupul tratat cu perindopril/indapamidă (-10,1 g/m²) decât în grupul tratat cu enalapril (-1,1 g/m²), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri în ceea ce privește modificarea IMVS a fost de -8,3 (ÎI 95% (-11,5, -5.0), p<0,0001).

Un efect mai bun asupra IMVS a fost atins cu doze de perindopril/indapamidă mai mari decât cele autorizate pentru Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg și Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg.

În ceea ce privește tensiunea arterială, diferența medie estimată între grupurile randomizate a fost de -5,8 mmHg (ÎI 95% (-7.9, -3.7), p<0,0001) pentru tensiunea arterială sistolică și de -2.3mmHg (ÎI 95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului tratat cu perindopril/indapamidă.

Cu privire la perindopril:

Perindoprilul acționează în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată sau severă. Scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în clinostatism cât și în ortostatism.

Efectul antihipertensiv după administrarea unei singure doze este maxim între 4 și 6 ore și se menține peste 24 ore.

Există un grad mare de blocare reziduală a enzimei de conversie 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.

Întreruperea tratamentului nu are efect de rebound asupra hipertensiunii arteriale.

Perindoprilul are efect vasodilatator și restabilește elasticitatea arterelor principale, corectează modificările histomorfometrice în arterele de rezistență și produce o scădere a hipertrofiei ventriculare stângi.

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

Asocierea dintre un inhibitor al ECA și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie determinat de administrarea doar a diureticului .

Cu privire la indapamidă:

Indapamida, utilizată 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 supradozajului cu diuretice tiazidice sau cu diuretice înrudite cu tiazidele, efectul antihipertensiv atinge un platou, în timp ce incidența reacțiilor adverse continuă să crească. Dacă tratamentul devine ineficace, dozele nu trebuie crescute.

Mai mult, s-a demonstrat că pe termen scurt, mediu și lung, la pacienții hipertensivi, indapamida:

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

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 blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații 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 blocaț 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 există date disponibile privind administrarea Noliprel Arg Forte la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cu privire la Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg:

Administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă nu modifică proprietățile lor farmacocinetice, comparativ cu administrarea lor 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 este egal cu 1 oră.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, doza de perindopril arginină trebuie administrată oral, în priză unică, dimineata, înainte de masă.

Distribuție

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

Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrat ajunge în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai produce cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3-4 ore.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară, iar timpul 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 sa plasmatică.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

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

Insuficiență renală:

Ajustarea dozei este necesară în caz de insuficiență renală și se va face în funcție de gradul disfuncției renale (clearance de creatinină).

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. Totuși, 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 o oră de la administrarea orală.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14 - 24 ore (în medie 18 ore).

Administrarea repetată nu determină acumulare. Eliminarea se face în principal prin urină (70% din doză) 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

Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg prezintă o toxicitate ușor crescută comparativ cu fiecare substanță activă în parte. Manifestările renale nu par să fie potențate la șobolan. Totuși, combinația produce toxicitate gastro-intestinală la câine, iar efectul toxic matern pare să fie crescut la șobolan (comparativ cu perindoprilul).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse sunt prezentate la niveluri de doză corespunzătoare unei marje de siguranță foarte marcate în comparație cu dozele terapeutice utilizate.

Studiile non-clinice efectuate separat cu perindopril și indapamidă nu au arătat potențial genotoxic sau carcinogen. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au arătat embriotoxicitate sau teratogenitate, iar fertilitatea nu a fost afectată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (E 470B)
Maltodextrină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film:

Glicerol (E 422)
Hipromeloză (E 464)
Macrogol 6000
Stearat de magneziu (E 470B)
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

14, 20, 28, 30 sau 50 de comprimate într-un flacon alb din polipropilenă, prevăzut cu un compensator din polietilenă cu densitate joasă și un capac din polietilenă cu densitate joasă, opac, de culoare albă, care conține un gel desicant alb.

Mărimi de ambalaj: 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
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

4829/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Ianuarie 2008
Reînnoirea autorizației – Iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține perindopril 1,6975 mg, echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg și indapamidă 0,625 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 74,455 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de formă alungită, albe, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg este indicat în hipertensiunea arterială esențială la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală este de un comprimat filmat Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața înainte de masă. Dacă tensiunea arterială nu este controlată după o lună de tratament, doza poate fi dublată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

Tratamentul trebuie inițiat cu doza uzuală de un comprimat filmat Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg pe zi.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), doza maximă trebuie să fie un comprimat Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg pe zi.

La pacienți cu clearance-ul creatininei mai mare sau egal cu 60 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei.

În general, controalele medicale uzuale ulterioare vor include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului.

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

În insuficiența hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației perindopril arginină/indapamidă la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Legate de perindopril

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al 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 Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 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 Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 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)
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Legate de indapamidă

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice altă sulfonamidă
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie

Legate de Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg

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

Din cauza experienței terapeutice insuficiente, Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg nu trebuie utilizat la:

- Pacienți tratați prin dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată, netratată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Comune perindoprilului și indapamidei

Pentru combinația cu doză mică de Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg nu s-a observat o reducere semnificativă a reacțiilor adverse, în comparație cu cele mai mici doze aprobate ale celor două componente administrate în monoterapie, cu excepția hipokaliemiei (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței reacțiilor idiosincrazice nu poate fi exclusă dacă pacientul este expus simultan la cele două medicamente antihipertensive, în cazul administrării acestora pentru prima dată. Pentru a minimiza acest risc, pacientul trebuie atent monitorizat.

Litiu

De regulă, administrarea concomitentă de litiu și combinația dintre perindopril și indapamidă nu este 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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei 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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut 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 blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

De obicei, nu se recomandă asocierea dintre perindopril și medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți 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 multă atenție la pacienții cu colagenoză vasculară, la cei tratați cu imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau la pacienții care prezintă o combinație a acestor factori, mai ales în cazul unei disfuncții renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții severe care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la astfel de 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

Cazuri de angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui au fost raportate rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acestea pot apărea în orice moment al tratamentului. În asemenea cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și se recomandă o monitorizare adecvată, pentru a se asigura dispariția completă a simptomelor, înaintea externării pacientului. În cazurile în care edemul s-a limitat la nivelul feței și buzelor, starea pacientului s-a corectat fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringelui poate fi letal. În cazurile în care sunt implicate limba, glota sau laringele, cu posibilitate de obstrucție a căilor respiratorii, trebuie administrat imediat tratamentul adecvat, care poate include administrarea subcutanată de soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 – 0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

În cazul pacienților aparținând rasei negre 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 inhibitori ai ECA, pot avea un risc crescut de angioedem în cazul utilizării inhibitorilor ECA (vezi pct.4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au acuzat dureri abdominale (cu sau fără grețuri sau vărsături); în unele cazuri, pacienții nu au prezentat anterior angioedem facial, iar concentrația plasmatică a esterazei C-1 a fost normală. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au ameliorat după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care acuză 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 anafilactoidice în timpul desensibilizării

La pacienții tratați cu un inhibitor al ECA, în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi), au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactoidice susținute, care pot pune viața în pericol. Tratamentul cu un inhibitor al ECA trebuie efectuat cu prudență la pacienții alergici care urmează tratament de desensibilizare și trebuie evitat la pacienții la care se efectuează imunoterapie cu venin. Totuși, la pacienții care necesită atât tratament cu inhibitor al ECA, cât și tratament de desensibilizare, aceste reacții adverse pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, cu cel puțin 24 ore înainte de inițierea tratamentului de desensibilizare.

Reacții anafilactoidice în timpul aferezei LDL

Au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactoidice, care au pus viața în pericol, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, în timpul aferezei LDL cu dextran sulfat. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de dializă cu membrane cu flux mare (cum ar fi AN 69), tratați în același timp cu un inhibitor al ECA, au fost raportate cazuri de reacții anafilactoidice. La acești pacienți se poate lua în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei alte clase de 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.

Sarcina

În timpul sarcinii nu trebuie inițiat tratamentul cu inhibitori ai ECA. Cu excepția cazurilor în care tratamentul cu inhibitori ai ECA este indispensabil, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un alt tratament antihipertensiv, cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina s-a confirmat, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Cu privire la indapamidă

Encefalopatie hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, diureticele tiazidice și diureticele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică ce poate evolua spre comă hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă apar aceste reacții, administrarea diureticelor trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de fotosensibilitate la utilizarea diureticelor tiazidice și a celor înrudite cu tiazidele (vezi pct. 4.8). Dacă reacțiile de fotosensibilitate apar în timpul tratamentului, se recomandă oprirea acestuia; dacă se consideră necesară reluarea tratamentului cu diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

Precauții speciale

Comune perindoprilului și indapamidei

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

La unii pacienți hipertensivi fără leziuni renale aparente pre-existente și la care evaluarea hematologică arată o insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat fie cu doze mici, fie cu o singură substanță activă.

La acești pacienți, urmărirea medicală uzuală include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului, după două săptămâni de tratament și apoi la intervale de două luni, în timpul perioadei stabile terapeutice. Insuficiența renală a fost raportată mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență renală subiacentă cu stenoză de arteră renală.

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

Hipotensiune arterială și depleție hidroelectrolitică

Există risc de hipotensiune arterială apărută brusc în prezența depleției de sodiu pre-existent (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală). De aceea, trebuie monitorizate sistematic semnele clinice de depleție de apă și electroliți, care pot apărea în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături.

La acești pacienți trebuie avută în vedere monitorizarea periodică 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 restabilirea unui volum sanguin satisfăcător și a tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reluat, fie cu o doză mai mică, fie doar cu una dintre substanțele active.

Kaliemie

Asocierea perindoprilului cu indapamidă nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu insuficiență renală. Similar altor medicamente antihipertensive administrate în asociere cu un diuretic, trebuie efectuată monitorizarea periodică a kaliemiei.

Excipienți

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg nu trebuie administrat la pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză.

Natriemie

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg conține mai puțin de 1mmol sodiu (23mg) per comprimat, adică practic, "nu conține sodiu".

Cu privire la perindopril

Tuse

După utilizarea de inhibitor al ECA a fost raportată tusea seacă. Tusea este caracterizată prin persistență și dispariție la întreruperea tratamentului. La apariția acestui simptom, trebuie avută în vedere etiologia iatrogenă. Dacă este totuși preferată administrarea de inhibitor al ECA, 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 de apă și electroliți, etc.)

La pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial scăzută, în caz de stenoză de arteră renală, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză cu edeme și ascită, a fost observată stimularea marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, în special în timpul depleției marcate de apă și electroliți (dietă strictă fără sare sau tratament diuretic prelungit).

Ca urmare, blocarea acestui sistem cu un inhibitor al ECA poate determina, în special la prima administrare și în timpul primelor două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmatice de creatinină, fapt ce denotă o insuficiență renală funcțională. Uneori, aceasta poate avea un debut acut, deși rar, și se poate instala după o perioadă de timp variabilă.

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

Vârstnici

Funcția renală și kaliemia trebuie evaluate înaintea începerii tratamentului. Doza inițială este ajustată ulterior, în funcție de răspunsul la tratament al valorilor tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție de apă și electroliți, 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 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 ECA pot fi benefici la acei pacienți cu hipertensiune renovasculară, la care urmează să se efectueze intervenția chirurgicală de corectare sau când această intervenție chirurgicală nu este posibilă.

Dacă Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg este prescris la pacienți cu stenoză de arteră renală diagnosticată sau suspectată, tratamentul trebuie inițiat în spital, cu doze mici și trebuie monitorizate funcția renală și kaliemia, deoarece unii pacienți pot dezvolta insuficiență renală funcțională, reversibilă la întreruperea tratamentului.

Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (gradul IV), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică. 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 concentrației de potasiu în sânge), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă.

La pacienții tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie monitorizată atent, mai ales în timpul primei luni de tratament cu inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, perindoprilul are o eficacitate antihipertensivă mai redusă la pacienții care aparțin rasei negre, comparativ cu pacienții care aparțin altor rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a reninemicii reduse la populația hipertensivă aparținând rasei negre.

Chirurgie/anestezie

Inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială în caz de anestezie, în special atunci când anestezicul administrat este un medicament cu potențial de scădere a tensiunii arteriale.

De aceea, se recomandă ca, atunci când este posibil, tratamentul cu inhibitori ai ECA cu efect de lungă durată, cum este perindoprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Stenoză aortică sau stenoză mitrală/cardiomiotopie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu obstrucție a căii de eiecție a 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 cunoscut. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care dezvoltă icter sau prezintă creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitor al ECA și să fie monitorizați medical adecvat (vezi pct. 4.8).

Hiperkaliemie

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu perindopril, s-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, 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 apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea disfuncției renale, vârsta (peste 70 ani), diabetul zaharat, evenimentele intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren, amilorid), a suplimentelor de potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu; risc prezintă și pacienții care utilizează alte tratamente care pot crește kaliemia (de exemplu heparine, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alți inhibitori ai ECA, blocați ai receptorilor de angiotensină II, acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi, inhibitori de COX-2 și AINS-uri neselective, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu, dar și a substituenților de sare care conțin potasiu poate duce la creșterea semnificativă a kaliemiei, mai ales la pacienții cu insuficiență renală. Hiperkaliemia poate produce aritmii severe, 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 cu medicamentele mai sus-menționate este considerată necesară, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.5).

Cu privire la indapamidă

Echilibrul hidroelectrolitic

Natriemie

Aceasta trebuie determinată înainte de începerea tratamentului, și apoi la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatice de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, de aceea, este necesară determinarea periodică. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici sau 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 poate fi responsabilă 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 consecutivă este un risc major al diureticelor tiazidice și al diureticelor înrudite cu tiazidicele. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției concentrațiilor plasmatiche de potasiu scăzute ($<3,4$ 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 boli 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 sunt un grup de risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum 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 frecventă a kaliemiei. Prima testare a kaliemiei trebuie realizată în prima săptămână după începerea tratamentului.

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

Calcemie

Diureticile tiazidice și diureticile înrudite cu tiazidele 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 nedignosticat. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt înaintea investigării funcției paratiroidiene.

Magneziemie

S-a demonstrat că tiazidele și diureticile 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 atunci când concentrația plasmatică a potasiului este mică.

Acid uric

Pacienții cu hiperuricemie prezintă un risc crescut de apariție a atacurilor de gută.

Funcția renală și diureticile

Diureticile tiazidice și diureticile înrudite cu tiazidele sunt pe deplin eficiente numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia $<$ aproximativ 25 mg/l, adică 220 μ mol/l la adult). La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate, sex, după formula 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

- creatinina plasmatică 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 de la începutul tratamentului cu diuretice, determină o scădere a filtrării glomerulare. Poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe negative la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o disfuncție 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 idiosincritică, 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 alergie la sulfonamidă sau penicilină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Comune perindoprilului și indapamidei

Administrări concomitente nerecomandate:

Litiu: Creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și toxicității acestuia s-au observat în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA. Utilizarea concomitentă a combinației de perindopril și indapamidă cu litiu nu este recomandată, dar dacă această utilizare concomitentă se dovedește necesară, trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:

- **Baclofen:** Creștere a efectului antihipertensiv. Monitorizare a 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 și 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 disfuncție renală pre-existentă. 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.

Administrări concomitente care necesită prudență:

- **Antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei (triciclice), neuroleptice:** Creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Determinate de 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 induc hiperkaliemia

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Noliprel Arg 2,5mg/0,625mg poate apărea hiperkaliemie. Anumite medicamente sau clase terapeutice pot crește incidența apariției hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, blocați 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 Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 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.

Administrare concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3):

Aliskiren: La pacienții cu diabet zaharat sau cu afectare renală cresc riscul de hiperkaliemie, de agravare a funcției renale, precum și morbi-mortalitatea cardiovasculară.

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 anafilactoide (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.

Administrații concomitente nerecomandate:

- **Aliskiren:** La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau cu afectare renală, cresc riscul de hiperkaliemie, de agravare a funcției renale, precum și morbi-mortalitatea cardiovasculară (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 edemul angioneurotic (angioedemul).
- **Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid...), potasiu (săruri):** Hiperkaliemie (potențial letală), mai ales în asociere cu insuficiența renală (efect hiperkalemic aditiv). Nu este recomandată asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate anterior (vezi pct. 4.4). Dacă, totuși, utilizarea concomitentă este indicată, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi secțiunea "Asocieri care necesită prudență deosebită".

Administrații concomitente 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 provoca creșterea riscului de hipoglicemie. Cel mai probabil, acest fenomen poate apărea în timpul primelor săptămâni de tratament 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 letală, 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.

Administrații concomitente care necesită prudență:

- **Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare:** Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensoare ale perindoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult valorile tensionale.
- **Alopurinol, citostatice sau medicamente imunosupresoare, glucocorticoizi 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 hipotensiv al anumitor anestezice (vezi pct. 4.4).
- **Simpatomimetice:** Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
- **Aur:** Au fost raportate rar reacții de tip nitric (cu simptome incluzând eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială) la pacienții tratați concomitent cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

Determinate de indapamidă

Administrații concomitente care necesită prudență deosebită:

- **Medicamente care determină torsada vârfulor:** Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție concomitent cu medicamente care induc torsada vârfulor, cum sunt, dar fără a se limita la:
 - medicamente antiaritmice clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
 - medicamente antiaritmice clasa III (de exemplu, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol),
 - unele antipsihotice: fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, 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). Este necesară prevenirea concentrațiilor plasmatice mici de potasiu și corectarea acestora, dacă este necesar precum și monitorizarea intervalului QT.
- **Medicamente hipokaliemiante:** 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, dacă este necesar, corectarea acesteia; se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului cu digitale. Trebuie utilizate laxative de volum.
- **Preparate digitale:** 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.

Administrații concomitente care necesită prudență:

- **Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren):** Chiar dacă asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.
- **Metformin:** Acidoză lactică indusă de metformin, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. A nu se utiliza metformin când 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 înaintea administrării substanței de contrast.
- **Calciu (săruri):** Risc de creștere a calcemiei determinat de scăderea eliminării renale a calciului.
- **Ciclosporină, tacrolimus:** Risc de creștere a concentrației plasmatică a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatică 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, Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină. Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 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).

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concludente; totuși, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Cu excepția cazurilor când tratamentul cu inhibitori ai ECA este indispensabil, pacienților care planifică o sarcină le va fi recomandat un alt tratament antihipertensiv care poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii. Când sarcina s-a confirmat, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă.

Se cunoaște faptul că expunerea la inhibitori ai ECA în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate umană (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs din al doilea trimestru de sarcină, este recomandată monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați atent 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 și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie feto-placentară și întârziere a 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

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 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. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hipokaliemie. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

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

Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Comune pentru perindopril și indapamidă

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, separat sau în combinația fixă Noliprel Arg 5 mg/0,625 mg, nu au nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar la unii pacienți pot să apară anumite reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în cazul terapiei asociate cu alte medicamente antihipertensive.

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

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. 2% dintre pacienții tratați cu Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg au prezentat hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

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

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse s-au observat în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață și au fost clasificate din punct de vedere al frecvenței:

Foarte frecvente ($>1/10$); frecvente ($>1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$); rare ($>1/10000$ 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
Tulburări ale sistemului imunitar	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Reacții de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice	-	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	-	Frecvente
	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă după 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
Tulburări psihice	Tulburări ale 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	-

	În caz de insuficiență hepatică există posibilitatea instalării encefalopatiei hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	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 reacții datorate hipotensiunii arteriale) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare*	-
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-
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
	Prurit	Frecvente	-
	Erupții cutanate	Frecvente	-
	Erupții cutanate maculopapulare	-	Frecvente

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	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*	-
	Mialgii	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 bilirubinei serice	Rare	-
	Creștere a enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a hemoglobinei și scădere a 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 evolua spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot să apară tulburări de retenție hidrosalină (hiponatriemie, hipokaliemie).

Tratament

Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului ingerat prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, apoi restabilirea balanței hidroelectrolitice într-o unitate medicală specializată, până la normalizare.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale marcate, aceasta poate fi tratată prin așezarea pacientului în clinostatism, având capul poziționat sub nivelul corpului. Dacă este necesar, se va administra soluție salină izotonă în perfuzie i.v. sau oricare alte soluții de expansiune volemică.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi eliminat prin dializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: perindopril și diuretice, codul ATC: C09BA04

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg este o combinație de perindopril sare de arginină, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamidic. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărei componente luate separat, alături de cele datorate acțiunii sinergice aditive ale celor două substanțe active.

Mecanism de acțiune

Cu privire la Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg exercită efectele antihipertensive sinergice, aditive, ale celor două componente.

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 corticula suprarenală și metabolizarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducere a secreției de aldosteron
- creștere a activității reninei plasmatice, deoarece aldosteronul nu mai exercită feed-back negativ
- scădere a rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra vascularizației de la nivel muscular și renal, fără depleție hidrosalină concomitentă sau tahicardie reflexă în cazul tratamentului cronic.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului este evidentă și la pacienții cu valori mici sau normale ale reninemiei.

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

Perindoprilul scade travaliul cardiac:

- prin efect venodilatator, determinat probabil de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: scădere a presarcinii
- prin scăderea rezistenței periferice totale: scădere a postsarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o scădere a presiunilor de umplere ale ventriculului stâng și 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 excreția urinară și având un efect antihipertensiv.

Efecte farmacodinamice

Cu privire la Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism. Acest efect antihipertensiv durează 24 ore. Scăderea tensiunii arteriale se obține în mai puțin de o lună, fără tahifilaxie; întreruperea tratamentului nu are efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a determinat un efect

antihipertensiv de natură sinergică, comparativ cu administrarea fiecărei substanțe active în monoterapie.

Nu s-a studiat efectul combinației cu doză mică de Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb, a evaluat din punct de vedere ecocardiografic efectele combinației perindopril/indapamidă asupra HVS comparativ cu administrarea de enalapril în monoterapie.

În studiul PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS (definită prin indexul de masă al ventriculului stâng (IMVS) $>120\text{g/m}^2$ la bărbați și $>100\text{g/m}^2$ la femei) au fost incluși prin randomizare fie în grupul de tratament cu perindopril terțbutilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină)/indapamidă 0,625 mg fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg o dată pe zi, fiind urmăriți pe parcursul unui an de terapie. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul terapeutic al tensiunii arteriale, până la 8 mg perindopril terțbutilamină (echivalent cu 10 mg perindopril arginină) și până la 2,5 mg indapamidă, respectiv până la 40 mg enalapril o dată pe zi. Doar 34% dintre subiecți au rămas tratați cu 2 mg perindopril terțbutilamină (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină)/0,625 mg indapamidă (comparativ cu 20% tratați cu 10 mg enalapril).

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

Un efect mai bun asupra IMVS a fost atins cu doze de perindopril/indapamidă mai mari decât cele autorizate pentru Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg și Noliprel Arg Forte 5 mg/1,25 mg.

În ceea ce privește tensiunea arterială, diferența medie estimată între grupurile randomizate a fost de $-5,8\text{ mmHg}$ (ÎI 95% ($-7,9, -3,7$), $p<0,0001$) pentru tensiunea arterială sistolică și de $-2,3\text{ mmHg}$ (ÎI 95% ($-3,6, -0,9$), $p=0,0004$) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului tratat cu perindopril/indapamidă.

Cu privire la perindopril

Perindoprilul acționează în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată sau severă. Scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în clinostatism cât și în ortostatism.

Efectul antihipertensiv după administrarea unei singure doze este maxim între 4 și 6 ore și se menține peste 24 ore.

Există un grad mare de blocare reziduală a enzimei de conversie 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 efect vasodilatator și restabilește elasticitatea arterelor principale, corectează modificările histomorfometrice în arterele de rezistență și produce o scădere a hipertrofiei ventriculare stângi.

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

Asocierea dintre un inhibitor al ECA și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie determinat de administrarea doar a diureticului.

Cu privire la indapamidă

Indapamida, utilizată 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 supradozajului cu diuretice tiazidice sau cu diuretice înrudite cu tiazidele, efectul antihipertensiv atinge un platou, în timp ce incidența reacțiilor adverse continuă să crească. Dacă tratamentul devine ineficace, dozele nu trebuie crescute.

Mai mult, s-a demonstrat că pe termen scurt, mediu și lung, la pacienții hipertensivi, indapamida:

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

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 există date disponibile privind administrarea Noliprel Arg la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cu privire la Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg

Administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă nu modifică proprietățile lor farmacocinetice, comparativ cu administrarea lor 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 este egal cu 1 oră.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, doza de perindopril arginină trebuie administrată oral, în priză unică, dimineața, înainte de masă.

Distribuție

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

Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai produce cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3-4 ore.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară, iar timpul 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 sa plasmatică.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

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

Insuficiență renală:

Ajustarea dozei este necesară în caz de insuficiență renală și se va face în funcție de gradul disfuncției renale (clearance de creatinină).

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. Totuși, 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 o oră de la administrarea orală.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14 - 24 ore (în medie 18 ore).

Administrarea repetată nu determină acumulare. Eliminarea se face în principal prin urină (70% din doză) 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

Noliprel Arg 2,5 mg/0,625 mg prezintă o toxicitate ușor crescută comparativ cu fiecare substanță activă în parte. Manifestările renale nu par să fie potențate la șobolan. Totuși, combinația produce toxicitate gastro-intestinală la câine, iar efectul toxic matern pare să fie crescut la șobolan (comparativ cu perindoprilul).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse sunt prezentate la niveluri de doză corespunzătoare unei marje de siguranță foarte marcate în comparație cu dozele terapeutice utilizate.

Studiile non-clinice efectuate separat cu perindopril și indapamidă nu au arătat potențial genotoxic sau carcinogen. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au arătat embriotoxicitate sau teratogenitate, iar fertilitatea nu a fost afectată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu (E 470B)

Maltodextrină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film:

Glicerol (E 422)

Hipromeloză (E 464)

Macrogol 6000

Stearat de magneziu (E 470B)

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

14, 20, 28, 30 sau 50 de comprimate într-un flacon alb din polipropilenă, prevăzut cu un compensator din polietilenă cu densitate joasă și un capac din polietilenă cu densitate joasă, opac, de culoare albă, care conține un gel desicant alb.

Mărimi de ambalaj: 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

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

4828/2012/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Ianuarie 2008
Reînnoirea autorizației – Iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022