

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOLITERAX 10 mg/2,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 6,79 mg di perindopril equivalenti a 10 mg di perindopril arginina e 2,5 mg di indapamide.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda, di 8 mm di diametro, con un raggio di curvatura di 11 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

NOLITERAX è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale, in pazienti già controllati con perindopril e indapamide somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Una compressa di NOLITERAX al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e prima di un pasto.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (vedere paragrafo 4.4)*

Nei pazienti anziani, la creatinina plasmatica deve essere adattata in relazione all'età, al peso e al sesso. I pazienti anziani possono essere trattati se la funzionalità renale è normale e dopo valutazione della risposta pressoria.

##### *Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)*

In caso di insufficienza renale grave e moderata (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min), il trattamento è controindicato.

La pratica medica corrente deve prevedere un controllo frequente della creatinina e del potassio.

##### *Insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)*

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica.

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza epatica moderata.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di NOLITERAX nei bambini e adolescenti non sono state accertate. Non ci sono dati disponibili. NOLITERAX non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### 4.3 Controindicazioni

#### *Correlate a perindopril:*

- Ipersensibilità al principio attivo o ad ogni altro ACE inibitore
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4)
- Angioedema ereditario/idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso concomitante di NOLITERAX con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5);
- Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5);
- Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

#### *Correlate ad indapamide:*

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altra sulfonamide
- Insufficienza renale grave e moderata (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min).
- Encefalopatia epatica
- Insufficienza epatica grave
- Ipokaliemia

#### *Correlate a NOLITERAX:*

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

A causa della mancanza di sufficiente esperienza terapeutica, NOLITERAX non deve essere impiegato in:

- pazienti in dialisi.
- pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### **Avvertenze speciali**

#### **Comuni per perindopril e indapamide:**

##### *Litio*

La combinazione di litio con l'associazione perindopril-indapamide è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

#### **Correlate a perindopril**

#### **Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)**

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio.

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori complicanti, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, in terapia con agenti immunosoppressori, trattati con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di preesistente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica ad ampio spettro. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire periodicamente la conta dei globuli bianchi e di invitare questi pazienti a segnalare qualunque segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale.

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril incluso (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso e deve essere intrapreso un controllo appropriato per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è generalmente risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

Angioedema associato ad edema laringeo può essere fatale. Nel caso in cui ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione di epinefrina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di razza nera trattati con ACE inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti di altre razze.

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitore possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente è stato riscontrato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era un precedente angioedema al volto e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato per mezzo di procedure quali scansione TC dell'addome, ultrasuoni o in corso di intervento chirurgico e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE inibitore.

L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che presentino dolore addominale.

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano

trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. racecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. racecadotril).

*Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):*

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

*Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione*

In pazienti in terapia con ACE inibitori, sottoposti a un trattamento desensibilizzante per il veleno di imenotteri (api, vespe) sono stati riportati casi isolati di reazioni anafilattoidi severe e a rischio di vita per il soggetto. Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati ed evitati in quelli che si stanno sottoponendo a immunoterapia al veleno. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute con la sospensione temporanea dell'ACE inibitore, almeno 24 ore prima del trattamento nei pazienti che richiedono entrambi ACE inibitori e desensibilizzazione.

*Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle LDL*

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

*Pazienti in emodialisi*

In pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (ad es., AN 69®) e in terapia concomitante con ACE inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

*Aldosteronismo primario*

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci antiipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato.

*Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

*Correlate ad indapamide:*

*Encefalopatia epatica*

In caso di affezione epatica, i diuretici tiazidici e affini possono provocare, soprattutto in caso di squilibrio elettrolitico, un'encefalopatia epatica che può progredire fino al coma epatico. In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

*Fotosensibilità*

Sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità con tiazidici e diuretici affini (vedere paragrafo 4.8). Se la reazione di fotosensibilità compare durante il trattamento, se ne raccomanda l'interruzione. In caso sia comunque necessaria la risomministrazione del diuretico si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi artificiali UVA.

## **Precauzioni d'impiego**

### **Comuni per perindopril e indapamide:**

#### ***Insufficienza renale***

In caso di insufficienza renale grave e moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min), il trattamento è controindicato.

In alcuni pazienti ipertesi senza lesioni renali apparenti preesistenti e per i quali gli esami del sangue dei reni hanno mostrato una insufficienza renale funzionale, il trattamento deve essere sospeso ed eventualmente ripreso a posologia ridotta oppure con uno solo dei componenti.

La pratica corrente deve prevedere per questi pazienti un controllo periodico del potassio e della creatinina dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni 2 mesi in periodo di stabilità terapeutica. È stata riscontrata insufficienza renale principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o sottostante insufficienza renale, compresa la stenosi dell'arteria renale.

Il farmaco è generalmente sconsigliato in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale o di funzionalità ridotta ad un solo rene.

#### ***Ipotensione e deplezione idroelettrolitica***

Esiste il rischio di ipotensione improvvisa in presenza di preesistente deplezione sodica (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto i segni clinici di deplezione idroelettrolitica, che può sopraggiungere in occasione di un episodio intercorrente di diarrea o di vomito, devono essere sistematicamente ricercati. Deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti plasmatici di questi pazienti.

Una marcata ipotensione può richiedere l'esecuzione di una infusione endovenosa di soluzione salina isotonica.

Una ipotensione transitoria non costituisce controindicazione al proseguimento del trattamento. Una volta ristabilita una soddisfacente volemia e pressione arteriosa, è possibile riprendere il trattamento a posologia ridotta oppure con uno solo dei componenti.

#### ***Livelli di potassio***

L'associazione di perindopril e indapamide non esclude la comparsa di una ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro antiipertensivo in associazione con un diuretico, deve essere effettuato un controllo regolare del potassio plasmatico.

#### ***Eccipienti***

NOLITERAX non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, totale deficit della lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

#### ***Livelli di sodio***

NOLITERAX contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

### **Correlate a perindopril**

#### ***Tosse***

A seguito di somministrazione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata riportata la comparsa di una tosse secca, le cui caratteristiche sono la persistenza e la scomparsa dopo interruzione del trattamento. In presenza di questo sintomo si deve considerare una possibile eziologia iatrogena. Nel caso in cui la prescrizione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia tuttavia preferita, si può considerare di continuare il trattamento.

#### ***Popolazione pediatrica***

Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la tollerabilità del perindopril, solo o in associazione, non sono state accertate.

*Rischio di ipotensione arteriosa e/o di insufficienza renale (in caso di insufficienza cardiaca, di deplezione idroelettrolitica, ecc...)*

È stata osservata una stimolazione notevole del sistema renina-angiotensina-aldosterone in particolare nel corso di deplezioni marcate di acqua ed elettroliti (stretto regime iposodico o trattamento diuretico prolungato) in pazienti con pressione arteriosa inizialmente bassa, in caso di stenosi arteriosa renale, di insufficienza cardiaca congestizia o di cirrosi con edema e ascite.

Il blocco di questo sistema da parte di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può pertanto provocare, soprattutto alla prima assunzione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un brusco calo pressorio e/o un innalzamento della creatinina plasmatica segno di un'insufficienza renale funzionale. Occasionalmente questa può essere ad insorgenza acuta, benché raramente, e con un intervallo di tempo variabile.

In questi casi, il trattamento deve essere iniziato ad una dose più bassa e aumentato progressivamente.

#### *Anziani*

Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e i livelli di potassio. La dose deve essere adattata ulteriormente in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idroelettrolitica, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione.

#### *Aterosclerosi*

Il rischio di ipotensione è presente in tutti i pazienti, ma è necessaria particolare prudenza con pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, iniziando il trattamento ad un dosaggio ridotto.

#### *Ipertensione nefrovascolare*

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa nefrovascolare è la rivascolarizzazione.

Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili per quei pazienti affetti da un'ipertensione nefrovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando esso non è possibile.

Il trattamento con NOLITERAX non è appropriato in pazienti con stenosi arteriosa renale accertata o sospetta, poiché il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero ad una dose più bassa di quella di NOLITERAX.

#### *Insufficienza cardiaca/grave insufficienza cardiaca*

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV) il trattamento con NOLITERAX non è appropriato poiché il trattamento deve iniziare sotto stretto controllo medico e ad una dose iniziale ridotta. Non interrompere un eventuale trattamento con  $\beta$ -bloccanti nel paziente iperteso con insufficienza coronarica: l'ACE inibitore deve essere associato al  $\beta$ -bloccante.

#### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (tendenza spontanea ad avere elevati livelli di potassio) il trattamento con NOLITERAX non è appropriato poiché il trattamento deve essere iniziato sotto supervisione medica con una dose iniziale ridotta. Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere attentamente controllati durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### *Differenze etniche*

Al pari di altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

#### *Intervento chirurgico/anestesia*

In caso di anestesia, ed a maggior ragione se l'anestesia è effettuata con agenti a potenziale ipotensivo, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono provocare ipotensione.

L'interruzione del trattamento, se possibile, è quindi raccomandata un giorno prima dell'intervento chirurgico per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come perindopril.

### *Stenosi della valvola aortica o mitrale/cardiomiopatia ipertrofica*

Gli ACE inibitori devono essere utilizzati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro.

### *Insufficienza epatica*

In rari casi, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce verso una necrosi epatica fulminante e (talora) verso la morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. Pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o un marcato incremento degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione dell'ACE inibitore e ricevere una appropriata assistenza medica (vedere paragrafo 4.8).

### *Iperkaliemia*

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, compromissione della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene, amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un incremento del potassio sierico (es. eparine, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, altri ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, acido acetilsalicilico  $\geq 3$  g/giorno, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi, agenti immunosoppressivi come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim).

L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare nei pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, questi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

### *Correlate ad indapamide:*

#### *Equilibrio idroelettrolitico*

##### *Livelli di sodio*

Devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e, in seguito, ad intervalli regolari. Il calo dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatico e un controllo regolare è quindi indispensabile. Il controllo deve essere effettuato ancor più di frequente nei pazienti anziani e i cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Qualsiasi trattamento diuretico può causare iponatriemia, a volte con conseguenze molto gravi. Iponatriemia con ipovolemia può essere responsabile di disidratazione e ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloruro può portare ad alcalosi metabolica compensativa secondaria: l'incidenza e il grado di questo effetto sono lievi.

##### *Livelli di potassio*

La deplezione potassica con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e affini. L'ipokaliemia può causare disturbi muscolari. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi, principalmente nel contesto di severa ipokaliemia. Il rischio di insorgenza di livelli ridotti di potassio (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcuni pazienti ad alto rischio quali gli anziani e/o denutriti e/o politrattati, i cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici ed i pazienti con insufficienza cardiaca.

In questi casi, infatti, l'ipokaliemia potenzia la tossicità cardiaca dei digitalici ed il rischio di turbe del ritmo cardiaco.

Anche i soggetti con intervallo QT lungo, di origine sia congenita che iatrogena, sono a rischio. L'ipokaliemia, come pure la bradicardia, agisce come fattore predisponente alla comparsa di turbe gravi del ritmo cardiaco, soprattutto di torsioni di punta, che possono essere fatali.

In tutti questi casi, è necessario un controllo più frequente dei livelli di potassio. Il primo controllo del potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento.

Se si rilevano bassi livelli di potassio si richiede la loro correzione.

### *Livelli di calcio*

I diuretici tiazidici e affini possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un aumento leggero e transitorio dei livelli di calcio plasmatici. Un aumento marcato dei livelli di calcio può essere correlato ad un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questi casi il trattamento deve essere interrotto prima di esplorare la funzione paratiroidea.

### *Glicemia*

È importante, nei pazienti diabetici, effettuare un controllo della glicemia soprattutto in presenza di bassi livelli di potassio.

### *Acido urico*

Nei pazienti iperuricemici, può aumentare la tendenza ad attacchi di gotta.

### *Funzione renale e diuretici*

I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci solamente se la funzione renale è normale o minimamente compromessa (livelli di creatinina inferiori a valori dell'ordine di 25 mg/l, ovvero 220 µmol/l nell'adulto).

Nel soggetto anziano, il valore dei livelli di creatinina nel plasma deve essere aggiustato tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

$Cl_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{valore di creatinina nel plasma con:}$

l'età espressa in anni

il peso espresso in Kg

il valore di creatinina nel plasma espressa in micromol/l

Questa formula è valida per i soggetti anziani di sesso maschile e deve essere corretta per le donne moltiplicando il risultato per 0,85.

L'ipovolemia, dovuta alla perdita di acqua e di sodio causata dal diuretico ad inizio trattamento, provoca una riduzione della filtrazione glomerulare. Ne può derivare un aumento dell'urea ematica e dei livelli di creatinina. Questa insufficienza renale funzionale transitoria non provoca conseguenze nel paziente con funzione renale normale, ma può invece aggravare un'insufficienza renale preesistente.

### *Sportivi*

Si richiama l'attenzione degli sportivi sul fatto che questo prodotto contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping.

### *Versamento coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario*

Sulfamidici, o derivati dei sulfamidici, possono causare una reazione idiosincratca con conseguente versamento coroidale con difetto del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere la somministrazione del farmaco più rapidamente possibile. Potrebbero essere necessari trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere un pregresso con sulfamidici o allergia alla penicillina.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Comuni per perindopril e indapamide:

#### *Associazioni sconsigliate*

Litio: aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. È sconsigliata l'associazione perindopril e indapamide con litio ma qualora si rendesse necessaria tale associazione, deve essere effettuato un controllo rigoroso dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4).

#### *Associazioni che necessitano di particolari precauzioni di impiego*

- **Baclofene:** Potenziamento dell'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e adattamento della dose dell'antiipertensivo, se necessario.
- **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)** (compresa aspirina  $\geq 3$  g/giorno): quando gli ACE inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. l'acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e di FANS può portare ad un maggiore rischio di un peggioramento della funzionalità renale, compresa insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale; tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

#### *Associazioni da tenere sotto sorveglianza*

- **Antidepressivi imipramina-simili (triciclici), neurolettici:** potenziamento dell'effetto antiipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

#### *Correlate a perindopril*

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Farmaci che inducono iperkaliemia:*

- Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come la ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. La combinazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

#### *Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):*

**Aliskiren:** Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale, il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e la morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

**Trattamenti extracorporei:** I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrana ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'afesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antiipertensivi.

**Sacubitril/valsartan:** L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina e dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Uso concomitante non raccomandato:*

- **Aliskiren:** In pazienti diversi dai diabetici o con danni renali, il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).
- **Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante dei recettori dell'angiotensina:** È stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o diabete con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una più elevata frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in confronto

all'uso di un singolo agente del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (ad es. associando un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi definiti singolarmente con stretto monitoraggio della funzionalità renale, livelli di potassio e pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

- **Estramustina:** Rischio di un aumento degli effetti avversi come edema angioneurotico (angioedema).
- **Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):** I pazienti che assumono co-trimossazolo come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).
- **Diuretici risparmiatori di potassio (es. triamterene), potassio (sali):** Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione a danno renale (effetti additivi iperkaliemici). L'associazione di perindopril con i farmaci sopramenzionati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se, nonostante ciò, l'uso concomitante è indicato, devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca, vedere "Associazioni che necessitano di particolari precauzioni".

#### *Associazioni che necessitano di particolari precauzioni*

- **Antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali):** Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) possono causare un aumento dell'effetto di abbassamento del glucosio ematico con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi maggiormente durante le prime settimane del trattamento in associazione e in pazienti con danno renale.
- **Diuretici non risparmiatori di potassio:** Pazienti che assumono diuretici, e specialmente quelli che presentano deplezione del volume e/o salina, possono presentare una eccessiva riduzione della pressione sanguigna dopo l'inizio della terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta con l'interruzione del diuretico, con l'aumento del volume o con l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con dosi basse e progressive di perindopril.  
*Nell'ipertensione arteriosa,* quando la terapia diuretica iniziale può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato.  
*Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici,* l'ACE inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.  
In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE inibitore.
- **Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):** Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione <40%, e precedentemente trattata con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente in caso di non osservanza delle raccomandazioni prescrittive di questa associazione.  
Prima di iniziare l'associazione, controllare l'assenza di iperkaliemia e danno renale.
- Uno stretto monitoraggio della kaliemia e creatinemia è raccomandato una volta a settimana nel primo mese di trattamento e, successivamente una volta al mese.
- **Racecadotril:** È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).
- **Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### *Associazioni da tenere sotto sorveglianza*

- **Agenti antipertensivi e vasodilatatori:** L'uso concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione sanguigna.

- **Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide:** la somministrazione concomitante con ACE inibitori può portare a un incremento del rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).
- **Farmaci anestetici:** gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4).
- **Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):** Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuzione dell'attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) causata dalla gliptina, in pazienti co-trattati con ACE inibitori.
- **Simpaticomimetici:** i simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori.
- **Oro:** raramente sono state riportate reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate al volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in trattamento con oro per via iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso perindopril.

#### Correlate ad indapamide:

##### *Associazioni che necessitano di particolari precauzioni di impiego*

- **Farmaci che provocano torsioni di punta:** per il rischio di ipokaliemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela in associazione a farmaci che inducono torsioni di punta come, ma non limitato a:
  - gli antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide),
  - gli antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo),
  - alcuni antipsicotici
    - fenotiazine (ad es. clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
    - benzamidici (ad es. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
    - butirrofenoni (ad es. droperidolo, aloperidolo),
    - altri antipsicotici (ad es. pimozide),
    - altre sostanze (ad es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina IV, metadone, astemizolo, terfenadina).
 Per prevenire l'abbassamento dei livelli di potassio ed eventualmente correggerli: effettuare un controllo dell'intervallo QT.
- **Farmaci ipokaliemizzanti:** amfotericina B (via ev), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: potenziamento del rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo). Controllo dei livelli di potassio ed eventuale correzione; particolare attenzione richiedono i casi trattati con digitalici. Utilizzare lassativi non stimolanti.
- **Preparazioni con digitalici:** la riduzione dei livelli di potassio favorisce gli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento
- **Allopurinolo:** Il trattamento concomitante con indapamide può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

##### *Associazioni da tenere sotto sorveglianza*

- **Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene):** Benché le combinazioni razionali siano utili in alcuni pazienti, ipopotassiemia o iperkaliemia (soprattutto in pazienti con insufficienza renale o diabete) possono comunque verificarsi. Il potassio plasmatico e l'ECG dovrebbero essere monitorati e, se necessario, il trattamento dovrebbe essere riconsiderato.
- **Metformina:** acidosi lattica dovuta alla metformina scatenata da una eventuale insufficienza renale funzionale legata ai diuretici e più specificamente ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina se i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/litro (135 micromol/litro) negli uomini e 12 mg/litro (110 micromol/litro) nelle donne.
- **Mezzi di contrasto iodati:** in caso di disidratazione provocata dai diuretici, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, in particolare a forte dosaggio di mezzi di contrasto iodati. Deve essere eseguita una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.
- **Calcio (sali):** rischio di un aumento dei livelli di calcio dovuta alla ridotta eliminazione di calcio per via urinaria.

- **Ciclosporina, tacrolimus:** rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazione dei tassi circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrosalina.
- **Corticosteroidi, tetracosactide (via sistemica):** Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento, NOLITERAX non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. NOLITERAX è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

NOLITERAX non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere NOLITERAX considerando l'importanza di questa terapia per la madre.

##### Gravidanza

*Correlate a perindopril:*

**L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).**

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

*Correlate ad indapamide:*

I dati relativi all'uso dell'indapamide in donne in gravidanza non esistono o sono in un numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). L'esposizione prolungata alla tiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume del plasma materno nonché il flusso sanguigno uteroplacentare che possono provocare ischemia feto-placentare e ritardo della crescita.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3)

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di indapamide durante la gravidanza.

##### Allattamento

NOLITERAX non è raccomandato durante l'allattamento.

*Correlati a perindopril:*

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

#### *Correlati ad indapamide:*

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione dell'indapamide/metaboliti nel latte materno. Possono manifestarsi ipersensibilità ai farmaci derivati delle sulfonamidi e ipokaliemia. Non può essere escluso un rischio per i neonati/bambini.

Indapamide è molto simile ai diuretici tiazidici i quali sono stati associati durante l'allattamento ad una diminuzione o anche una soppressione della produzione di latte materno.

Indapamide non è raccomandato durante l'allattamento.

#### Fertilità

#### *Comuni per perindopril e indapamide:*

Studi di tossicità riproduttiva non hanno dimostrato effetti sulla fertilità nei ratti femmina e maschio (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo non sono attesi effetti sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

#### *Correlati a perindopril, indapamide e NOLITERAX*

I due componenti e NOLITERAX non modificano il livello di vigilanza; tuttavia possono sopraggiungere in alcuni pazienti delle reazioni individuali dovute ad un calo della pressione arteriosa, soprattutto ad inizio del trattamento o al momento dell'associazione con un altro farmaco antiipertensivo.

Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può risultare ridotta.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### a. Riassunto del profilo di sicurezza

La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide.

Nel 6% dei pazienti in trattamento con NOLITERAX è stata osservata una ipokaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono:

- con perindopril: capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia, compromissione della visione, vertigini, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, spasmi muscolari e astenia.
- con indapamide: reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche in soggetti con una predisposizione ad allergie e reazioni asmatiche ed eruzione maculo-papulosa.

#### b. Tabella delle reazioni avverse

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati durante i trials clinici e/o utilizzo post marketing e classificati secondo la seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Perindopril	Indapamide
Infezioni e	Riniti	Molto raro	-

<b>infestazioni</b>			
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Eosinofilia	Non comune*	-
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Anemia aplastica	-	Molto raro
	Pancitopenia	Molto raro	-
	Leucopenia	Molto raro	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Anemia emolitica	Molto raro	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Ipersensibilità (reazioni principalmente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione ad allergie e reazioni asmatiche)	-	Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune*	-
	Iperkaliemia reversibile su interruzione (vedere paragrafo 4.4)	Non comune*	-
	Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4)	Non comune*	Non nota
	Ipercalcemia	-	Molto raro
	Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente serio in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Alterazione dell'umore	Non comune	-
	Disturbi del sonno	Non comune	-
	Confusione	Molto raro	-
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri	Comune	-
	Mal di testa	Comune	Raro
	Parestesia	Comune	Raro
	Disgeusia	Comune	-
	Sonnolenza	Non comune*	-
	Sincope	Non comune*	Non nota
	Possibilità di ictus cerebrale secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
<b>Patologie dell'occhio</b>	Possibilità di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	-	Non nota
	Compromissione della visione	Comune	Non nota
	Miopia (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
	Glaucoma acuto ad angolo chiuso	-	Non nota
	Versamento coroidale	-	Non nota
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Visione annebbiata	-	Non nota
	Vertigini	Comune	Raro
<b>Patologie cardiache</b>	Tinnito	Comune	-
	Palpitazioni	Non comune*	-
	Tachicardia	Non comune*	-
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro
Infarto del miocardio, possibilmente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	

	Torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Molto raro
	Vasculite	Non comune*	-
	Fenomeno di Raynaud	Non nota	-
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse (vedere paragrafo 4.4)	Comune	-
	Dispnea	Comune	-
	Broncospasmo	Non comune	-
	Polmonite eosinofila	Molto raro	-
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale	Comune	-
	Costipazione	Comune	Raro
	Diarrea	Comune	-
	Dispepsia	Comune	-
	Nausea	Comune	Raro
	Vomito	Comune	Non comune
	Secchezza della bocca	Non comune	Raro
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	Epatite (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non nota
	Funzione epatica anormale	-	Molto raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito	Comune	-
	Eruzione cutanea	Comune	-
	Eruzione maculo-papulosa	-	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro
	Porpora	-	Non comune
	Iperidrosi	Non comune	-
	Reazione di fotosensibilità	Non comune*	Non nota
	Pemfigoide	Non comune*	-
	Aggravamento della psoriasi	Raro*	-
	Eritema multiforme	Molto raro	-
	Necrolisi epidermica tossica	-	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	Molto raro
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Spasmi muscolari	Comune	Non nota
	Possibile peggioramento di preesistente lupus eritematoso acuto disseminato	-	Non noto
	Artralgia	Non comune*	-
	Mialgia	Non comune*	Non nota
	Debolezza muscolare	-	Non nota
	Rabdomiolisi	-	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Insufficienza renale acuta	Non comune	-
	Insufficienza renale	Molto raro	-
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione erettile	Non comune	-
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Comune	-
	Dolore al petto	Non comune*	-
	Malessere	Non comune*	-
	Edema periferico	Non comune*	-
	Piressia	Non comune*	-
	Affaticamento	-	Raro
<b>Esami diagnostici</b>	Aumento dell'urea ematica	Non comune*	-
	Aumento della creatinina ematica	Non comune*	-

	Aumento della bilirubina ematica	Raro	-
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Non nota
	Riduzione emoglobina e riduzione ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Elettrocardiogramma QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
	Aumento del glucosio ematico	-	Non nota
	Aumento dell'acido urico ematico	-	Non nota
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	Caduta	Non comune*	-

\* frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi individuati da segnalazioni spontanee

Sono stati riportati casi di SIADH in pazienti in trattamento con altri ACE inibitori. La SIADH è da considerarsi una complicazione molto rara ma possibile associata al trattamento con un ACE inibitore, incluso perindopril.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'effetto più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, a volte associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, stato confusionale, oliguria che può progredire fino all'anuria (per ipovolemia). Possono sopraggiungere anche disturbi dell'equilibrio idrosalino (ridotti livelli di sodio, ridotti livelli di potassio).

Gestione

Le prime misure da prendere consistono nell'eliminare rapidamente il(i) prodotto(i) ingerito(i) con lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo e ripristinare rapidamente l'equilibrio idroelettrolitico fino a normalizzazione in un centro specializzato.

In caso di marcata ipotensione, è consigliabile porre il paziente in posizione supina, con le gambe sollevate e, se necessario, effettuare una infusione endovenosa di soluzione isotonica di cloruro di sodio o qualunque altro mezzo di espansione volemica.

Il perindoprilato, metabolita attivo del perindopril, è dializzabile (vedere paragrafo 5.2).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04

NOLITERAX è costituito dall'associazione di perindopril sale di arginina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfonamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti, alle quali vanno ad aggiungersi le proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati.

Meccanismo d'azione

*Correlato a perindopril*

Perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II, sostanza vasoconstrictrice; inoltre l'enzima di conversione dell'angiotensina stimola la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale e la degradazione della bradichinina, una sostanza vasodilatatrice in eptapeptide inattivo.

Ne consegue:

- una riduzione della secrezione di aldosterone,
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feed-back negativo,
- un calo delle resistenze vascolari periferiche totali con un'attività preferenziale a livello muscolare e renale, non accompagnata da ritenzione idrosalina né da tachicardia riflessa, in trattamento cronico.

L'azione antiipertensiva di perindopril si manifesta anche nei soggetti con concentrazioni basse o normali di renina.

Perindopril agisce per mezzo del suo metabolita attivo, perindoprilato; gli altri metaboliti sono inattivi.

Perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- con un effetto vasodilatatorio venoso, verosimilmente dovuto ad un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico,
- con una riduzione delle resistenze periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- un calo della pressione di riempimento ventricolare destra e sinistra,
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento del flusso cardiaco ed un miglioramento dell'indice cardiaco,
- un aumento dei flussi ematici muscolari regionali.

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

#### *Correlato ad indapamide*

Indapamide è un derivato sulfonamidico a nucleo indolico, farmacologicamente correlato al gruppo dei diuretici tiazidici. Indapamide inibisce il riassorbimento sodico a livello del segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minore quantità, l'escrezione di potassio e di magnesio, accrescendo in questo modo la diuresi ed esercitando un'azione antiipertensiva.

#### Effetti farmacodinamici

#### *Correlate a NOLITERAX*

Nei pazienti ipertesi, di qualunque età, NOLITERAX esercita un effetto antiipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione supina ed eretta.

PICXEL, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in controllo attivo, ha valutato tramite ecocardiografia, l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rispetto alla monoterapia con enalapril.

Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS (definita come indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) > 120 g/m<sup>2</sup> nell'uomo e > 100g/m<sup>2</sup> nella donna) sono stati randomizzati a perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/indapamide 0,625 mg, o a enalapril 10 mg, una volta al giorno per un anno di terapia. La dose è stata titolata sulla base dei valori pressori, fino a perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) e indapamide 2,5 mg o enalapril 40 mg una volta al giorno. Solo il 34% dei pazienti sono rimasti in trattamento con perindopril tert-butilamina 2mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/indapamide 0,625 mg (versus 20% con enalapril 10 mg).

Al termine del trattamento, l'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è diminuito in modo significativo nel gruppo perindopril/indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) rispetto al gruppo enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) nell'intera

popolazione dei pazienti randomizzati. La differenza tra i gruppi sulla variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stata di -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0),  $p < 0,0001$ ).

Un effetto migliore sull'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stato raggiunto con dosi di perindopril 8 mg (equivalente a 10 mg di perindopril arginina)/indapamide 2,5 mg.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, le differenze medie stimate tra i gruppi nella popolazione randomizzata, sono state rispettivamente -5,8 mmHg (95% CI (-7,9,-3,7),  $p < 0,0001$ ) per la pressione arteriosa sistolica e -2,3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9),  $p = 0,0004$ ) per la pressione arteriosa sistolica, a favore del gruppo perindopril/indapamide.

#### *Correlate a perindopril*

Perindopril è attivo in tutti gli stadi dell'ipertensione arteriosa: da leggera a moderata fino a grave. È stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, in clinostatismo e in ortostatismo. Il picco dell'effetto antiipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo una somministrazione unica e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore.

L'inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24<sup>a</sup> ora è elevata ed è intorno all'80%.

Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese di trattamento e viene mantenuta senza tachifilassi.

La sospensione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rebound sull'ipertensione.

Perindopril possiede proprietà vasodilatatorie e restauratrici delle qualità elastiche dei grossi tronchi arteriosi, corregge modifiche strutturali della resistenza arteriosa e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Se necessario, l'aggiunta di un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo.

L'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal diuretico somministrato in monoterapia.

#### *Correlate ad indapamide*

Indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che perdura per 24 ore; tale effetto sopraggiunge a dosi alle quali l'effetto diuretico è poco evidente.

La sua attività antiipertensiva si esplica attraverso un miglioramento della compliance arteriosa ed una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali ed arteriolari.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose, si ha un plateau dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici e affini, con un contemporaneo aumento degli effetti indesiderati; in caso di inefficacia del trattamento, non si deve aumentare la dose.

È stato inoltre dimostrato a breve, medio e lungo termine nell'iperteso, che indapamide:

- non ha effetti sul metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL-colesterolo,
- non ha effetti sul metabolismo glucidico, anche nell'iperteso diabetico.

#### Dati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

#### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono dati disponibili con NOLITERAX nei bambini.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Correlate a NOLITERAX*

La somministrazione dell'associazione perindopril ed indapamide non modifica i parametri farmacocinetici dei due farmaci assunti separatamente.

### *Correlate a perindopril*

#### Assorbimento e biodisponibilità

Per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e si raggiunge il picco di concentrazione entro un'ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di un'ora.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e dunque la biodisponibilità, perindopril sale di arginina deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima del pasto.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione di perindoprilato libero è di circa 0,2 l/kg. Il legame di perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente.

#### Biotrasformazione

Perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come perindoprilato, metabolita attivo. In aggiunta al perindoprilato attivo, perindopril produce cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica di perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

#### Eliminazione

Il perindoprilato è eliminato con le urine e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello stato stazionario entro 4 giorni.

#### Linearità/Non linearità

È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa concentrazione plasmatica.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani :*

L'eliminazione di perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

##### *Insufficienza renale:*

Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado dell'insufficienza (clearance della creatinina).

#### *In caso di dialisi*

La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70ml/min.

#### *Cirrosi:*

Nel paziente cirrotico, la cinetica di perindopril viene modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Correlate ad indapamide:*

##### Assorbimento

Indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo.

Il picco plasmatico massimo è raggiunto nell'uomo circa un'ora dopo l'assunzione orale del farmaco.

##### Distribuzione

La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

##### Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita di eliminazione è compresa tra le 14 e le 24 ore (in media 18 ore). Le somministrazioni ripetute non provocano accumulo. L'eliminazione avviene essenzialmente per via urinaria (70% della dose) e fecale (22%) sotto forma di metaboliti inattivi.

##### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

I parametri farmacocinetici non si modificano nel paziente con insufficienza renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

L'associazione perindopril/indapamide ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni renali non sembrano potenziate nel ratto; tuttavia l'associazione ha evidenziato una tossicità a carico dell'apparato digerente nel cane ed effetti tossici sulla madre nel ratto privi di alcun effetto teratogeno.

Questi effetti indesiderati si sono però manifestati a dosi elevate, notevolmente superiori rispetto a quelli utilizzati in terapia.

#### *Correlati a perindopril*

Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è il rene, con danni reversibili.

Non è stata osservata mutagenicità in studi *in vitro* o *in vivo*.

Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato segni di embriotossicità o teratogenicità. È stato tuttavia mostrato che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, in quanto classe, inducono effetti avversi nelle ultime fasi dello sviluppo fetale che possono portare a morte fetale e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità perinatale e post-natale. La fertilità non è risultata compromessa né in ratti maschi né femmine.

Non è stata osservata cancerogenicità negli studi a lungo termine sui ratti e sui topi.

#### *Correlati ad indapamide:*

Le dosi più elevate (da 40 a 8000 volte la dose terapeutica) somministrate per via orale a diverse specie animali hanno mostrato un'esacerbazione delle proprietà diuretiche dell'indapamide. I principali sintomi di avvelenamento durante gli studi di tossicità acuta con indapamide somministrata per via endovenosa o per via intraperitoneale erano correlati all'azione farmacologica di indapamide, ovvero bradipnea e vasodilatazione periferica.

Studi di tossicologia riproduttiva non hanno mostrato alcuna embriotossicità o teratogenicità e la fertilità non è stata compromessa.

Per quanto riguarda le proprietà mutagene e cancerogene di indapamide, i test sono risultati negativi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo:*

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E470B)

Maltodestrina

Silice colloidale anidra (E551)

Sodio amido glicolato (tipo A)

*Film di rivestimento:*

Glicerolo (E422)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 6000

Magnesio stearato (E470B)

Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il contenitore ben chiuso per proteggere il prodotto dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

14, 20, 28, 30 o 50 compresse in un contenitore in polipropilene bianco provvisto di un riduttore di flusso in polietilene a bassa densità e di un tappo in polietilene a bassa densità contenente un gel essiccante bianco.

Contenuto delle confezioni: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 o 1 x 50 compresse

2 x 28, 2 x 30 o 2 x 50 compresse

3 x 30 compresse

10 x 50 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LES LABORATOIRES SERVIER

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francia

Concessionario di vendita per l'Italia:

SERVIER ITALIA S.p.A.  
Via Luca Passi, 85  
00166 - Roma

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 039224011 - compresse rivestite con film 14x1 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224023 - compresse rivestite con film 20x1 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224035 - compresse rivestite con film 28x1 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224047 - compresse rivestite con film 30x1 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224050 - compresse rivestite con film 50x1 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224062 - compresse rivestite con film 28x2 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224074 - compresse rivestite con film 30x2 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224086 - compresse rivestite con film 50x2 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224098 - compresse rivestite con film 30x3 compresse in contenitore PP  
AIC n. 039224100 - compresse rivestite con film 50x10 compresse in contenitore PP

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 gennaio 2011/02 marzo 2013

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco