

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noliterax 10 mg/2,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6,79 mg perindopriili, mis vastab 10 mg perindopriilarginiinile, ja 2,5 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, indapamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, diameetriga 8 mm ja kumeruse raadiusega 11 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel kombinatsioonravi samas annuses perindopriili ja indapamiidiga on taganud piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üks Noliterax'i tablett ööpäevas ühe annusena, eelistatult hommikul enne sööki.

Eripopulatsioonid

Eakad (vt lõik 4.4)

Eakatel tuleb plasmakreatiniin kohandada vastavalt vanusele, kehakaalule ja soole. Eakaid patsiente võib ravida normaalse neerufunktsiooni korral ja pärast vererõhu vastuse hindamist.

Neerukahjustus (vt lõik 4.4)

Raske ja mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min) on ravi vastunäidustatud.

Ravi ajal tuleb sageli määrata kreatiniini- ja kaaliumisisaldust.

Maksakahjustus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse muutmine vajalik.

Lapsed

Noliterax'i ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Noliterax'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Perindopriiliga seotud:

- ülitundlikkus toimeaine või mis tahes AKE inhibiitori suhtes.
- anamneesis AKE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem (Quincke ödeem) (vt lõik 4.4).
- pärilik/idiopaatiline angioödeem.
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Noliterax'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga. Noliterax'it ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- kehavälised ravimeetodid, mistõttu on tekkinud vere kokkupuude negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- märkimisväärne bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul (vt lõik 4.4).

Indapamiidiga seotud:

- ülitundlikkus toimeaine või mis tahes sulfoonamiidi suhtes.
- raske ja mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min).
- hepaatiline entsefalopaatia.
- raske maksakahjustus.
- hüpokaleemia.

Noliterax'iga seotud:

- ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Noliterax'i ei tohi kasutada piisava kliinilise kogemuse puudumise tõttu:

- dialüüsitavatel patsientidel.
- ravimata dekompenseerunud südamepuudulikkusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Liitium

Liitiumi samaaegne manustamine perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooniga ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Perindopriiliga seotud

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Kaaliumi säästvad ravimid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Perindopriili kombinatsioon kaaliumi säästvate ravimitega, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitorit saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja pole muid komplitseerivaid faktoreid, tekib neutropeenia harva. Kollageenhaigusi põdevate patsientide, immuunreaktsiooni pärssivate ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi ravi saavate patsientide, või nende kõigi kombinatsiooniga patsientide puhul (eriti kui sinna juurde lisandub neerukahjustus) tuleb perindopriili kasutada äärmiselt ettevaatlikult. Mõnedel sellistel patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud antibiootilisele ravile. Kui sellised patsiendid saavad perindopriili, on soovitatav perioodiliselt jälgida nende vere valgeliblede hulka ja patsiente peab instrueerima teatama igast infektsioonile viitavast märgist (nt kurguvalu, palavik) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Patsientidel, kellel esineb bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul, on AKE-inhibiitoritega ravi ajal suurenenud risk hüpotensiooni või neerupuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.3). Ravi diureetikumidega võib olla soodustavaks faktoriks. Neerufunktsiooni halvenemine võib ilmnedagi vaid väikese muutusena plasma kreatiniini sisalduses, isegi patsientide puhul, kellel on unilateraalne neeruarteri stenoos.

Ülitundlikkus/angioödeem

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, kaasa arvatud perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, glottise ja/või kõri angioödeemi (vt lõik 4.8). See võib ravi käigus ilmnedagi ükskõik millisel ajal. Sellistel puhkudel tuleb perindopriili kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleb jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Kui turse haarab ainult nägu ja huuli, laheneb seisund tavaliselt ilma vastava ravita, kuigi sümptomite leevendamisel on abi olnud antihistamiinikumidest.

Kõritursegaga seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem haarab keele, glottise või kõri (kohad, kus see saab tekitada hingamisteede sulgust), tuleb viivitamatult rakendada esmaabi, mis hõlmab subkutaanse adrenaliinilahuse 1:1000 (0,3 ml kuni 0,5 ml) süstimist ja/või patsiendi hingamisteede vabana hoidmist.

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel.

Patsientidel, kellel on varem olnud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitori manustamisega, võib olla AKE inhibiitorit kasutades suurem oht angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

Harva on teatatud intestinaalsest angioödeemist AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel. Nendel patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamise või ilma); mõnel juhul ei esinenud varem näoturset ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhu CT skanneeringu, ultraheli või kirurgilise operatsiooni käigus ning sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori kasutamise lõpetamist. Intestinaalne angioödeem peab kuuluma kõhuvalu esinemise korral AKE inhibiitorit kasutava patsiendi diferentsiaaldiagnoosi.

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestatakse, ei tohi perindopriili võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil), mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ratsekadotriiliga, mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) patsientidel, kes juba võtavad AKE-inhibiitoreid.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

On üksikuid andmeid eluohtlike anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoriga ravi ajal desensibiliseerivat ravi kiletiivaliste (mesilased, herilased) mürgiga. Allergilistel, desensibiliseerivat ravi saavatel patsientidel peab AKE inhibiitoreid kasutama ettevaatlikult. Ravimi kasutamist tuleb vältida immunoteraapia ajal. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorite ravi ajutise katkestamisega vähemalt 24 tundi enne desensibiliseerivat ravi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on madala tihedusega lipoproteiin (LDL) afereesil dekstraansulfaadiga AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel olnud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on ära hoitud peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne iga afereesi.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* membraane (nt AN 69) kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peab kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimembraane või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Primaarne aldosteronism

Patsientidel, kellel on primaarne hüperaldosteronism, ei teki üldiselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi kaudu. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta esmavajalikuks, peavad patsiendid, kes planeerivad rasedust, üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui patsient on rasestunud, tuleb ravi AKE inhibiitoriga koheselt katkestada ja vajadusel alustada sobiva alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Indapamiidiga seotud

Hepaatiline entsefalopaatia

Maksafunktsiooni häire kaasumisel võivad tiasiiddiureetikumid ja tiasiididega sarnased diureetikumid põhjustada, eriti elektrolüütide tasakaaluhäirete korral, hepaatilist entsefalopaatiat, mis võib progresseeruda hepaatiliseks koomaks. Selle tekkimisel tuleb ravi diureetikumiga kohe katkestada.

Valgustundlikkus

Seoses tiasiidide ja tiasiididele sarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Neerukahjustus

Raske ja mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiiniini kliirens < 60 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Teadaoleva neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, kellel analüüsid näitavad funktsionaalset neerupuudulikkust, tuleb ravi peatada ja võimalusel jätkata ravi väiksema annusega või ainult ühe komponendiga.

Sellistel patsientidel tuleb stabiilse raviperioodi ajal sageli kontrollida kaaliumi ja kreatiiniini sisaldust (2 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel). Neerupuudulikkus on peamiselt tekkinud raske südamehaigusega patsientidel või kaasuva neeruhaiguse korral, sealhulgas neeruarteri stenoos.

Ravim ei ole tavaliselt soovitatav juhul, kui esineb bilateraalne neeruarteristenoos või üks funktsioneeriv neer.

Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemine

Kaasuva hüponatreemia korral (esineb eriti neeruarteri stenoosiga haigetel) on suurem risk järsu hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida kliinilisi nähte, mis viitavad vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemisele, mis võivad tekkida näiteks samaaegse oksendamise või kõhulahtisuse korral. Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust plasmas.

Väljendunud hüpotensiooni korral võib osutada vajalikuks intravenoosse isotoonilise naatriumkloriidi lahuse infusioon.

Mööduv hüpotensioon ei ole ravi jätkamise vastunäidustuseks. Pärast veremahu ja vererõhu taastamist võib raviga taaslustada kas väiksemates annustes või ühe komponendiga.

Kaaliumisisaldus

Perindopriili ja indapamiidi kombinatsioon ei väldi hüpokaleemia teket, seda eriti diabeediga või neerupuudulikkusega patsientidel. Nagu iga antihüpertensiivse kombinatsiooni korral, mis sisaldab diureetikumi, tuleb regulaarselt kontrollida kaaliumisisaldust plasmas.

Abiained

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Noliterax'i kasutada.

Naatriumisisaldus

Noliterax sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Perindopriiliga seotud

Kõha

AKE inhibiitorite kasutamisel on tekkinud kuiv kõha. Kõha on püsiv ning kaob ravi katkestamisel. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatrogenetset etioloogiat. Kui siiski eelistatakse ravi jätkata AKE inhibiitoriga, võib seda kaaluda.

Lapsed

Perindopriili (monoteraapiana või kombinatsioonravis) efektiivsust ja taluvust lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Arteriaalse hüpotensiooni ja/või neerupuudulikkuse oht (südamepuudulikkuse, vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise jne korral)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi märgatavat stimuleerimist on eriti täheldatud vee- ja elektrolüütide sisalduse väljendunud vähenemise korral (range piiratud naatriumisisaldusega dieet või pikaajaline ravi diureetikumidega), algselt madala vererõhuga patsientidel, neeruarteri stenoosi korral, südame paispuudulikkuse korral või tursete ja astsiidiga maksatsirroosi korral.

AKE inhibiitor võib selle süsteemi blokeerida ning põhjustada, eriti esimese annuse manustamisel ning ravi esimesel paaril nädalal, vererõhu järsku langust ja/või kreatiniini sisalduse suurenemist plasmas, mis viitab funktsionaalsele neerupuudulikkusele. Selle algus võib harva olla äge ning tekkeaeg võib olla erinev.

Sellistel juhtudel tuleb ravi alustada väikeste annustega ning ravi käigus ettevaatlikult annuseid suurendada.

Eakad

Enne ravi alustamist tuleb kontrollida neerufunktsiooni ja määrata kaaliumisisaldus plasmas.

Hüpotensiooni vältimiseks peavad algannusele järgnevad annused olenema vererõhu vastusest ravile, seda eriti vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise korral.

Ateroskleroos

Hüpotensiooni oht on kõigil patsientidel, kuid eriline ettevaatus on vajalik südame isheemiatõvega või aju verevarustuse häiretega patsientidel. Nendel juhtudel tuleb ravi alustada väiksemate annustega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Renovaskulaarse hüpertensiooni ravi on revaskulariseerimine. AKE inhibiitoreid võib kasutada revaskulariseerivat operatsiooni ootavatel patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Noliterax'i ravi ei ole sobiv patsiendile, kellel on või kahtlustatakse neeruarteristenoosi, kuna sellisel juhul tuleb ravi alustada haiglas Noliterax'i annusest väiksema annusega.

Südamepuudulikkus/raske südamepuudulikkus

Noliterax'i ravi ei ole sobiv raske (IV astme) südamepuudulikkusega patsientidel, sest ravi tuleb alustada arsti järelevalve all ja väiksema algannusega. Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beetablokaatoritega – AKE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beetablokaatorile.

Diabeediga haiged

Noliterax'i ravi ei ole sobiv insuliinsõltuva diabeediga patsientidel (kaaliumi sisalduse spontaanse suurenemise oht), sest ravi tuleb alustada arsti järelevalve all ja väiksema algannusega.

Diabeediga haigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamise ajal, eriti ravi esimesel kuul, jälgida glükoosisisaldust (vt lõik 4.5).

Etnilised eripärad

Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku alandav mõju olla mustanahaliste juures väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt madala reniinitaseme suurem levik mustanahaliste hüpertensiooniga haigete populatsioonis.

Kirurgia/anesteesia

AKE inhibiitorid võivad anesteesia ajal põhjustada hüpotensiooni, eriti juhul, kui kasutatav anesteetikum on hüpotensiivse toimega.

Seetõttu on soovitatav võimalusel katkestada ravi pika toimeajaga AKE inhibiitoriga (nagu seda on perindopriil) üks päev enne kirurgilist operatsiooni.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Südame vasaku vatsakese väljavoolu trakti obstruktsiooniga patsientidel tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Maksapuudulikkus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) isegi surmani. Sellise sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8)

Hüperkaleemia

Mõnedel patsientidel on ilmnunud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres; AKE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, kuna nad inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), kontrollimatu *diabetes mellitus*, eriti dehüdratatsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja samuti neil, kes samaaegselt kasutavad kaaliumit säästvaid diureetikume (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren, amiloriid), kes kasutavad kaaliumilisandit või kaaliumit sisaldavaid soolaasendajaid; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariinid, kotrimoksasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksasool, teised AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas, COX-2

inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim) ning eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada raskeid, mõnikord fataalseid, arütmiaid. AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel tuleb kaaliumit säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptorite blokaatoreid kasutada ettevaatusega ning jälgida tuleb vere kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja on soovitatav regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Indapamiidiga seotud

Vee- ja elektroliitide tasakaal

Naatriumisisaldus

Naatriumisisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal. Naatriumisisalduse vähenemine võib algselt olla asümptomaatiline, mistõttu on vajalik regulaarne kontroll. Naatriumisisaldust tuleb sagedamini määrata eakatel ja maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9). Igasugune ravi diureetikumidega võib põhjustada hüponatreemiat, mis võib mõnikord viia väga tõsiste tagajärgedeni. Hüponatreemia koos hüповoleemiaga võib põhjustada dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni. Samaaegne kloriidioonide kadu võib põhjustada sekundaarset kompensatoorset metaboolset alkaloosi: selle toime tekkimise tõenäosus on väike.

Kaaliumisisaldus

Kaaliumi kadu koos hüpokalieemiaga on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Hüpokaleemia võib põhjustada lihaste häireid. On teatatud rabdomüolüüsi juhtudest, peamiselt just seoses raske hüpokalieemiaga. Kaaliumisisalduse vähenemist alla 3,4 mmol/l tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja raskes üldseisundis patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tursete ja astsiidiga maksatsirroosiga patsiendid, koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid.

Sellistel juhtudel suurendab hüpokalieemia südameglükosiidide kardiotoksilisust ja südame rütmihäirete ohtu.

Riskigrupi kuuluvad ka kaasasündinud või iatrogenese QT intervalli pikenemisega patsiendid. Hüpokalieemia on bradükardia korral raskeid rütmihäireid (eriti *torsade de pointes*) soodustavaks faktoriks, mis võib lõppeda surmaga.

Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumisisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumisisaldust plasmas määrata esimesel ravinädalal. Kaaliumisisalduse vähenemise tuvastamisel tuleb see korrigeerida. Kui hüpokaleemia on seotud madala plasma magneesiumisisaldusega, siis ei pruugi ravi toimida enne, kui ka plasma magneesiumisisaldus on korrigeeritud.

Kaltsiumisisaldus

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada sellega kerge ja mööduva kaltsiumisisalduse suurenemise plasmas. Kaltsiumisisalduse märkimisväärne suurenemine võib olla seotud diagnoosimata hüperparatüroidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne paratüroidnäärme funktsiooni uuringut ravi katkestada.

Plasma magneesiumisisaldus

On täheldatud, et tiasiidid ja sarnased diureetikumid, sealhulgas indapamiid, suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib tekkida hüpomagneseemia (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vereglükoos

Glükoosisalduse määramine on oluline diabeediga haigetel, seda eriti juhul, kui kaasneb madal kaaliumisisaldus.

Kusihape

Hüperurikeemiaga patsientidel võivad tekkida podagrahood.

Neerufunktsioon ja diureetikumid

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult juhul, kui neerufunktsioon on normaalne või kergelt häiritud (täiskasvanutel kreatiniini sisaldus vähem kui 25 mg/l, st 220 µmol/l).

Eakatel patsientidel tuleb plasma kreatiniini sisaldus kohandada vanuse, kehakaalu ja sooga vastavalt Cockrofti valemile:

kreatiniini sisaldus eakal = $(140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 0,814 \times \text{kreatiniini sisaldus plasmas}$.

(Vanus väljendatuna aastates, kehakaal kilogrammides ja kreatiniini sisaldus plasmas mikromol/l).

See valem on sobiv eakate meeste puhul. Naistel tuleb saadud tulemus korrutada 0,85-ga.

Diureetikumiga ravi alustamisel põhjustab vee ja naatriumi kaost tekkiv hüpovoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada urea ja kreatiniini sisalduse suurenemist veres. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid ta võib halvendada olemasolevat neerukahjustust.

Sportlased

Sportlasi tuleb hoiatada, et ravim sisaldab ainet, mis võib dopingukontrollis anda positiivse tulemuse.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja teisene suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmalt tuleb ravimi võtmine lõpetada nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, tuleb kaaluda kohest meditsiinilist või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriteks võivad olla anamneesis esinenud sulfoonamiidi või penitsilliini allergia.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Kombinatsioonid, mida ei soovitata:

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitori samaaegne kasutamine on põhjustanud vere liitiumi kontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni kooskasutamine liitiumiga ei ole soovitatav, kuid juhul kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust veres (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust:

- **Baklofeen:** antihüpertensiivse toime suurenemine. Jälgida vererõhku ja vajadusel kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.
- **Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) (sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas):** AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastane annus, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib väheneda hüpertensioonivastane toime. MSPVA-de ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemisele, sh võib ilmneda äge neerupuudulikkus, ja seerumi kaaliumisisalduse tõusule, eriti patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus. Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakate puhul. Patsiendid peavad olema hästi hüdreeritud ja kombinatsioonravi alguses, seejärel perioodiliselt, tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikust:

- **Imipramiini sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid:** antihüpertensiivse toime tugevnemine, suurenenud risk ortostaatiliseks hüpotensiooniks (aditiivne toime).

Perindopriiliga seotud

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Angioödeemi tekkeriski suurendavad ravimid

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitrili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Sakubitrili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Perindopriili ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitrili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriiliga, mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Kuigi vere kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiridesse, võib mõnedel Noliterax'iga ravi saavatel patsientidel tekkida hüperkaleemia. Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia tekkeriski: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosuppressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), kuna trimetoprim toimib teadaolevalt sarnaselt kaaliumit säästva diureetikumiga, nagu amiloriid. Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski. Seega, Noliterax'i kasutamine kombinatsioonis eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3):

Aliskireen: diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk.

Kehavälised ravimeetodid: kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiin-aferees dekstraansulfaadiga, suurendavad riski anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiiivsete ravimite kasutamist.

Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada:

- **Aliskireen:** teistel patsientidel peale diabeetikute või neerukahjustusega patsientide suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk (vt lõik 4.4).
- **Samaaegne ravi AKE-inhibiitoritega ja angiotensiin-retseptori blokaatoritega:** kirjanduses on avaldatud, et diagnoositud aterosklerootilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeetikutel, kes saavad samaaegselt AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin-retseptori blokaatoreid, esineb ühe reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi ravimi võtmisega võrreldes sagedamini hüpotensiooni, süngoopi, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni halvenemist (sh äge neerupuudulikkus). Duaalblokaadi (nt kombineerides AKE-inhibiitorit angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb piirata vaid üksikjuhtudele, jälgides seejuures pidevalt neerufunktsiooni, kaaliumitaset ja vererõhku (vt lõik 4.4).
- **Estramustiini:** suurenenud risk kõrvaltoimete, nt angioneurootilise turse (angioödem) tekkeks.
- **Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamteren, amiloriid...), kaalium (soolad):** hüperkaleemia (potentsiaalselt eluohtlik), eriti koos neerukahjustusega (aditiivne hüperkaleemiline toime). Perindopriili kombinatsioon koos ülalnimetatud ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine on siiski näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning jälgides pidevalt kaaliumitaset seerumis. Spironolaktooni kasutamiseks südamepuudulikkuse korral, vt lõik „Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust“.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust:

- **Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid):** epidemioloogilised uuringud viitavad, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib põhjustada vere glükoositaset langetavate ravimite suurenenud toimet, põhjustades hüpoglükeemia riski. See võib tõenäolisemalt ilmneda kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.
- **Kaaliumi mitesäästvad diureetikumid:** diureetikume saavatel patsientidel, eriti neil, kellel on vedeliku ja/või soolade puudus, võib pärast ravi alustamist AKE-inhibiitoritega tekkida üleliigne vererõhu langus. Hüpotensiivset toimet saab vähendada, lõpetades eelnevalt ravi diureetikumidega, suurendades vedeliku või soolade tarbimist enne ravi alustamist perindopriiliga, seda nii madalate kui suuremate annuste korral.
Arteriaalse hüpertensiooni korral, mil eelnev ravi diureetikumidega võib olla tekitanud soola/vedeliku puuduse, tuleb enne ravi alustamist AKE-inhibiitoriga diureetikumravi lõpetada ja seejärel võib alustada ravi kaaliumi mitesäästva diureetikumiga või tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada madala annusega, suurendades seda järk-järgult.
Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral, tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada väga madalate annustega, võimalusel pärast vastava kaaliumi mitesäästva diureetikumi annuse vähendamist.
Kõikidel juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimeste nädalate jooksul jälgima neerufunktsiooni (kreatiniini tasemed).
- **Kaaliumi säästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon):** eplerenooni või spironolaktooni kasutamine annustes 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas koos madala annuse AKE-inhibiitoritega:
II...IV klassi (NYHA) <40% väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel, kes on eelnevalt saanud AKE-inhibiitoreid ja lingudiureetikume, esineb potentsiaalselt eluohtliku hüperkaleemia risk, eriti juhul, kui ei järgita antud kombinatsiooni kohta käivaid annustamissoovitusi.
Enne selle kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises.
Ravi esimesel kuul on soovitatav kaleemia ja kreatinineemia pidev jälgimine üks kord nädalas ning seejärel üks kord kuus.

Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikust:

- **Antihüpertensiivsed ained ja vasodilataatorid:** nende ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada perindopriili hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos nitroglütseriiniga ja teiste nitraatide või muude vasodilataatoritega võib vererõhku veelgi langetada.
- **Allopurinool, tsütostaatikumid või immunosupressandid, süsteemselt kasutatavad kortikosteroidid või prokaiinamiid:** samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia tekkeriski (vt lõik 4.4).
- **Anesteetikumid** AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide vererõhku alandavat toimet (vt lõik 4.4).
- **Sümpatomimeetikumid:** sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE-inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.
- **Kuld:** harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitorravi, sh perindopriili.

Indapamiidiga seotud

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist tähelepanu:

- **Ravimid, mis põhjustavad torsade de pointes't:** hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad indutseerida torsade de pointes't, kuid mitte ainult:
 - nt IA klassi antiarütmilised ravimid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid),
 - III klassi antiarütmilised ravimid (nt amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium, sotalool),
 - mõned antipsühhootikumid
 fenotiasiinid (nt kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin), bensamiidid (nt amisulpriid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid),

- butürofenoonid (nt droperidool, haloperidool),
 teised antipsühhootikumid (nt pimosiid),
 muud ained (nt bepridiil, tsepriid, difemaniil, erütromütsiin IV, halofantriin, misolastiin, moksifloksatsiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, vinkamiin IV, metadoon, astemisool, terfenadiin).
 Vajadusel tuleb ennetada ja korrigeerida madalat kaaliumisisaldust, samuti jälgida QT intervalli.
- **Kaaliumisisaldust vähendavad ravimid:** intravenoosne amfoteritsiin B, süsteemselt manustatavad glüko- ja mineralokortikosteroidid, tetrakosaktiid, stimuleeriva toimega lahtistid: suurenenud risk madala kaaliumikontsentratsiooni tekkeks (aditiivne toime). Kaaliumisisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Erilist hoolikust on vaja juhtudel, kui kasutatakse digitaalset. Kasutada tuleb mitteosmootse toimega lahtisteid.
 - **Digitaalsete preparaadid:** hüpokaleemia ja/või hüpomagneesemia soodustab digitaalset toksilisi toimeid. Soovitatav on jälgida kaaliumi- ja magneesiumisisaldust seerumis ja EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.
 - **Allopurinool:** samaaegne kasutamine koos indapamiidiga võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide tekkeriski allopurinooli suhtes.

Kombinatsioonid, mis nõuavad mõningast ettevaatlikust:

- **Kaaliumi säästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamtereen):** kuigi mõnedel patsientidel võib kombinatsioon olla vajalik, võib siiski ilmneda hüpokaleemia või hüperkaleemia (eriti neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel). Tuleb jälgida kaaliumisisaldust plasmas ja EKG-d, vajadusel ravi üle vaadata.
- **Metformiin:** diureetikumidest ja eriti just lingudiureetikumidest tingitud neerupuudulikkuse korral võib metformiini põhjustada laktatsidoosi. Kui plasma kreatiniini sisaldus on meestel üle 15 mg/l (135 µmol/l) ja naistel üle 12 mg/l (110 µmol/l) ei tohi metformiini kasutada.
- **Joodi sisaldavad kontrastained:** diureetikumide põhjustatud dehüdratatsiooni korral on oht ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, eriti siis, kui kasutatakse suurtes annustes joodi sisaldavaid kontrastaineid. Enne joodi sisaldava kontrastaine manustamist tuleb patsient korralikult hüdreerida.
- **Kaltsium (soolad):** kaltsiumi vähenenud eritumise tõttu uriiniga võib kaltsiumisisaldus plasmas suurened.
- **Tsüklosporiin, takroliimus:** risk kreatiniini sisalduse suurenemiseks (ilma, et muutuks tsüklosporiini sisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja veepuudust.
- **Kortikosteroidid, tetrakosaktiid (süsteemsed):** antihüpertensiivse toime vähenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele, ei soovitata Noliterax'i raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Noliterax'i kasutamine vastunäidustatud.

Rinnaga toitmise ajal ei ole Noliterax'i kasutamine soovitatav. Arvestades ravi vajadust emale, tuleb kas imetamine lõpetada või katkestada Noliterax'i kasutamine.

Rasedus

Perindopriiliga seotud

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole lõplik; siiski ei saa väikest riski suurenemist välistada. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega ei peeta esmavajalikuks, peavad patsiendid, kes planeerivad rasedust, üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui patsient on rasedunud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada sobiva alternatiivse raviga.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril indutseerib teadaolevalt inimese lootetoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdratsioon, koljuluude deformatsioon) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, siis on soovitatav ultraheliga uurida neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, peab hoolikalt jälgima hüpotensiooni tekke osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Indapamiidiga seotud

Indapamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Tiasiidide pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal veremahu vähenemist, väheneb ka verevool platsentasse, mistõttu võib lootel tekkida hapnikupuudus ja kasvupeetus.

Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Rinnaga toitmise ajal ei ole Noliterax'i kasutamine soovitatav.

Perindopriiliga seotud

Kuna ei ole saadaval infot perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole see soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutuse profiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastündinut või enneaegset imikut.

Indapamiidiga seotud

Andmed indapamiidi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Võib ilmneda ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes ja hüpokaleemia. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mida on seostatud imetamise ajal rinnapiima tekke vähenemise või isegi pärssimisega.

Indapamiid ei ole imetamise ajal soovitatav.

Fertiilsus

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud mõju emaste ja isaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3). Toimeid inimese fertiilsusele ei ole oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kaks toimeainet, individuaalselt ega ka kombineerituna Noliterax'is ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida individuaalsed häired, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime häiruda.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili manustamine pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni telge ja tundub vähendavat indapamiidist tingitud kaaliumisisalduse vähenemist.

6%-l Noliterax'i saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus < 3,4 mmol/l).

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on:

- perindopriiliga seotud: pearinglus, peavalu, paresteesia, düsgeusia, nägemiskahjustus, vertiigo, tinnitus, hüpotensioon, köha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, sügelus, lööve, lihasspasmid ja asteenia.
- indapamiidiga seotud: hüpokaleemia, peamiselt dermatoloogilised ülitundlikkusreaktsioonid isikutel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide ning makulopapuloosse lööbe tekkeks.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgse kasutamise käigus ning need on järjestatud järgmise esinemissageduse alusel:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus	
		Perindopriil	Indapamiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit	Väga harv	-
Endokriinsüsteemi häired	Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)	Harv	-
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	Aeg-ajalt*	-
	Agranulotsütoos (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Aplastiline aneemia	-	Väga harv
	Pantsütopeenia	Väga harv	-
	Leukopeenia	Väga harv	Väga harv
	Neutropeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Hemolüütiline aneemia	Väga harv	Väga harv
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (reaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised, patsientidel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide tekkeks)	-	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia (vt lõik 4.4)	-	Sage
	Hüpopglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt*	-
	Hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	-
	Hüponatreemia (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	Aeg-ajalt
	Hüpokloreemia	-	Harv
	Hüpomagneseemia	-	Harv
	Hüperkaltseemia	-	Väga harv
Psühhiaatrilised häired	Meeleolu muutused	Aeg-ajalt	-
	Depressioon	Aeg-ajalt*	-
	Unehäired	Aeg-ajalt	-
	Segasus	Väga harv	-
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage	-
	Peavalu	Sage	Harv
	Paresteesia	Sage	Harv
	Düsgeusia	Sage	-
	Uimasus	Aeg-ajalt*	-
	Sünkoop	Aeg-ajalt*	Teadmata

	Insult, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Hepaatilise entsefalopaatia tekke tõenäosus maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	-	Teadmata
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	Sage	Teadmata
	Müopia (vt lõik 4.4)	-	Teadmata
	Äge suletudnurga glaukoom	-	Teadmata
	Silma soonkesta efusioon	-	Teadmata
	Hägune nägemine	-	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Sage	Harv
	Tinnitus	Sage	-
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt*	-
	Tahhükardia	Aeg-ajalt*	-
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade fibrillatsioon)	Väga harv	Väga harv
	Müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potentsiaalselt surmaga lõppev) (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed) (vt lõik 4.4)	Sage	Väga harv
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*	-
	Nahaõhetus	Harv*	-
	Raynaud' fenomen	Teadmata	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha (vt lõik 4.4)	Sage	-
	Düspnoe	Sage	-
	Bronhospasm	Aeg-ajalt	-
	Eosinofiilne kopsupõletik	Väga harv	-
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage	-
	Kõhukinnisus	Sage	Harv
	Kõhulahtisus	Sage	-
	Düspepsia	Sage	-
	Iiveldus	Sage	Harv
	Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Harv
	Pankreatiit	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit (vt lõik 4.4)	Väga harv	Teadmata
	Maksafunktsiooni häire	-	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Sage	-
	Lööve	Sage	-
	Makulopapuloosne lööve	-	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv
	Angioödeem (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv
	Purpur	-	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	-

	Valgustundlikkuse reaktsioon	Aeg-ajalt*	Teadmata
	Pemfigoid	Aeg-ajalt*	-
	Psoriaasi süvenemine	Harv*	-
	Multiformne erüteem	Väga harv	-
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	-	Väga harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	Väga harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid	Sage	Teadmata
	Olemasoleva dissemineeritud erütematoosse luupuse võimalik ägenemine	-	Teadmata
	Artralgia	Aeg-ajalt*	-
	Müalgia	Aeg-ajalt*	Teadmata
	Lihasnõrkus	-	Teadmata
	Rabdomüolüüs	-	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	Väga harv
	Anuuria/oliguuria	Harv*	-
	Äge neerupuudulikkus	Harv	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	-
	Rinnavalu	Aeg-ajalt*	-
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*	-
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt*	-
	Pürektsia	Aeg-ajalt*	-
	Väsimus	-	Harv
Uuringud	Vere ureasisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-
	Vere kreatiniinisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-
	Vere bilirubiinisalduse tõus	Harv	-
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Harv	Teadmata
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Vere glükoositaseme tõus	-	Teadmata
	Vere kusi happesalduse tõus	-	Teadmata
	QT- pikenemine EKG-l (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kukkumine	Aeg-ajalt*	-

* Esinemissagedus arvatud kliinilistest uuringutest saadud spontaansete kõrvaltoimeteatiste põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

2. ja 3. faasi uuringutes, milles võrreldi 1,5 mg ja 2,5 mg indapamiidi annuseid, näitas plasma kaaliumisisalduse analüüs indapamiidi annusest sõltuvat toimet:

- Indapamiid 1,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 10 %-l patsientidest ja < 3,2 mmol/l täheldati 4 %-l patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,23 mmol/l.

- Indapamiid 2,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 25 %-l patsientidest ja < 3,2 mmol/l täheldati 10 %-l patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,41 mmol/l.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise kõige sagedasem tunnus on hüpotensioon, mis võib vahel esineda samaaegselt koos iivelduse, oksendamise, krampide, peeringluse, unisuse, segasuse, anuuriani progresseeruda võiva oliguuriaga (hüповoleemiast tingitud). Võivad esineda ka soolade- ja veetasakaalu häired (madal naatriumi- ja kaaliumisisaldus).

Ravi

Esimeseks ravivõtteks peab olema sissevõetud ravimi eemaldamine maoloputuse ja/või söepreparaatide manustamise teel. Seejärel tuleb haiglas püüda taastada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu kuni nende näitajate normaliseerumiseni.

Kui tekib raskekujuline hüpotensioon, tuleb patsient paigutada lamavasse asendisse, pea allapoole. Vajadusel tuleb infundeerida intravenoosselt isotoonilist naatriumkloriidi lahust või kasutada mõnda teist meetodit veremahu taastamiseks.

Perindopriil, perindopriili aktiivne vorm, on eemaldatav dialüüsi teel (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja diureetikumid, ATC-kood: C09BA04

Noliterax on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, perindopriilarginiini soola ja klorosulfamoolide klassi kuuluva diureetikumi, indapamiidi kombinatsioon. Selle ravimi farmakoloogilised omadused tulenevad tema toimeainetest, ning neile lisandub kahe toimeaine kombineerimisel tekkiv farmakoloogiline sünergism.

Toimemehhanism

Perindopriiliga seotud:

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimel tekib angiotensiin I-st vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II. Sellele lisaks stimuleerib perindopriil neerupealistes aldosterooni sekretsiooni ja soodustab vasodilatatiivse toimega bradükiniini lagunemist inaktiivseteks heptapeptiidideks.

Sellest on tingitud:

- aldosterooni sekretsiooni vähenemine;
- plasma reniini aktiivsuse tõus, mis on tingitud sellest, et aldosteroon ei edasta enam negatiivse tagasiside signaale;
- perifeerse resistentsuse langus. See toime on väljendunud lihaste ja neerude veresoones ning kroonilise ravi korral ei kaasne sellega soolade ja vee retentsiooni või reflektorset tahhükardiat.

Perindopriili antihüpertensiivne toime on olemas ka nendel patsientidel, kel reniini sisaldus on madal või normis.

Perindopriili toime on tingitud tema aktiivsest metaboliidist, perindopriilast. Teised metaboliidid ei ole aktiivsed.

Perindopriil vähendab südame töö koormust:

- tänu veenide vasodilatatsioonile. See efekt on ilmselt tingitud prostaglandiinide metabolismi muutustest: eelkoormuse vähenemine;

- totaalse perifeerse resistentsuse vähenemine: järelkoormuse vähenemine.

Südamepuudulikkusega patsientidel teostatud uuringud on näidanud, et:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk väheneb;
- totaalne perifeerne vastupanu väheneb;
- südame väljutusmaht suureneb ja südame indeks paraneb;
- lokaalne verevool lihastes paraneb;

Koormustestide tulemused on samuti paranenud.

Indapamiidiga seotud:

Indapamiid on indoolringi sisaldav sulfoonamiidi derivaat, mis farmakoloogilise klassifikatsiooni kohaselt kuulub tiasiiddiureetikumide hulka. Indapamiid pärsib naatriumi reabsorptsiooni neerukooses. Indapamiid suurendab naatriumi ja kloriidide ning vähesel määral ka kaaliumi ja magneesiumi eritumist uriiniga. Selle tulemusena suureneb eritatava uriini hulk ja alaneb vererõhk.

Farmakodünaamilised toimed

Noliterax'iga seotud:

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest alandab Noliterax annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel.

Multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas kontrollitud uuringus (PICXEL) hinnati ehk kardioograafia abil perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni toimet vasaku vatsakese hüpertroofiale (LVH) võrreldes enalapriili monoterapiaga.

PICXEL uuringus randomiseeriti vasaku vatsakese hüpertroofiaga (LVH) hüpertensiivsed patsiendid (eristati vasaku vatsakese massi indeksi (*left ventricular mass index*, LVMI) >120 g/m² meestel ja >100 g/m² naistel) üheaastaseks raviks kas perindopriil 2 mg/indapamiid 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg 1 kord ööpäevas). Annus kohandati vastavalt vererõhu kontrollile, kuni 8 mg perindopriiltertbutüülamiini (vastavalt 10 mg perindopriilarginiini) ja 2,5 mg indapamiidi või 40 mg enalapriili üks kord ööpäevas. Ainult 34% katsealustest raviti jätkuvalt perindopriiltertbutüülamiin 2 mg (vastavalt 2,5 mg perindopriilarginiini)/indapamiid 0,625 mg (*versus* 20% enalapriili 10 mg). Ravi lõpus vähenes LVMI oluliselt rohkem perindopriil/indapamiid rühmas ($-10,1$ g/m²) võrreldes enalapriili rühmaga ($-1,1$ g/m²) kõigis randomiseeritud patsientide rühmades. LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli $-8,3$ (95% CI $(-11,5,-5,0)$, $p < 0,0001$).

LVMI parem toime avaldus perindopriil 8 mg (vastab 10 mg perindopriilarginiinile)/indapamiid 2,5 mg annuse juures.

Süstoolse vererõhu hinnanguline rühmadevahelise keskmise erinevus randomiseeritud patsientkonnas oli $-5,8$ mmHg (95% CI $(-7,9,-3,7)$, $p < 0,0001$) ja süstoolse vererõhu keskmise erinevus oli vastavalt $-2,3$ mmHg (95% CI $(-3,6,-0,9)$, $p = 0,0004$), mis näitab et süstoolne/diastoolne vererõhk langes oluliselt rohkem perindopriil/indapamiidi rühmas.

Perindopriiliga seotud:

Perindopriil toimib kõigi hüpertensiooni raskusastmete korral: kergest mõõduka või raskeni. Süstoolse ja diastoolse vererõhu langus on täheldatav nii lamavas kui seisvas asendis.

Ühekordse annuse järel tekkiv vererõhu langus on tugevaim 4...6 tundi pärast manustamist ja see toime kestab üle 24 tunni.

Angiotensiini konverteeriv ensüüm on blokeeritud ligikaudu 80% ulatuses ka 24 tundi pärast ravimi manustamist.

Ravile reageerivatel patsientidel normaliseerub vererõhk pärast 1 kuu kestnud ravimi kasutamist ja see jääb püsima ilma toime nõrgenemiseta.

Ravi katkestamine ei põhjusta tagasilöögi fenomeni.

Perindopriilil on vasodilatatiivne toime ning ta taastab peamiste arteriaalsete veresoonte elastsuse, korrigeerib resistentsust tagavate arterite histomorfomeetrilisi muutusi ja vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Vajadusel lisatav tiasiidi tüüpi diureetikum põhjustab täiendavat farmakoloogilist sünergismi.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori ja tiasiiddiureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis tekiks juhul, kui kasutataks ainult diureetikumi.

Indapamiidiga seotud:

Indapamiidil on monoteraapia korral vererõhku alandav toime, mis kestab 24 tundi. See toime ilmneb annustes, mille kasutamisel diureetiline toime on minimaalne.

Selle ravimi vererõhku alandav toime on proportsionaalne arteriaalse süsteemi elastsuse paranemisele ja totaalse ja perifeerse veresoonte resistentsuse vähenemisele.

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiiddiureetikumi ja tiasiidi tüüpi diureetikumi annuse suurendamisel saavutab nende ravimite vererõhku alandav toime maksimumi, samas sagenevad kõrvaltoimed ja süveneb nende raskus. Kui ravi ei ole efektiivne, ei tohi annust suurendada.

On tõestatud, et hüpertensiivsete patsientide lühiajalise, keskmise pikkusega ja pikaajalise ravi jooksul indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide metabolismi: triglütseriidid, LDL-kolesterool ja HDL-kolesterool,
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, isegi mitte kõrgevererõhutõvega diabeeti põdevatel patsientidel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed: Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *AL*one and *IN* combination with *RA*mipril *GL*obal *EN*dpoint *TR*ial) ja VA NEPHRON-D (*THE* *VE*terans *AF*ffairs *NE*phropathy *IN* *DI*abetes)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes.

Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*AL*iskiren *TR*ial *IN* *TY*pe 2 *DI*abetes *US*ing *CA*rdiovascular and *RE*nal *DI*sease *EN*dpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Lapsed

Puuduvad andmed Noliterax'i kasutamise kohta lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Noliterax'iga seotud:

Perindopriili ja indapamiidi koosmanustamine ei muuda nende ainete farmakokineetilisi omadusi, need on samasugused kui monoteraapia korral.

Perindopriiliga seotud:

Imendumine ja biosaadavus

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili plasma poolväärtusaeg on 1 tund.

Toit vähendab perindopriili muutmist perindopriilaadiks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, seega tuleks perindopriilarginiini ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaat seondub plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (see on kontsentratsioonist sõltuv) 20% ulatuses.

Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim, 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile, tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga, mitteseotud fraktsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu püsikontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Perindopriili annuse ja tema plasma ekspositsiooni vahel on näidatud lineaarset sõltuvust.

Eripopulatsioonid

Eakad:

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerukahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus:

Neerupuudulikkuse puhul sõltub annuse suurus neerupuudulikkuse raskusastmest (kreatiini kliirens).

Dialüüs:

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Tsirroos:

Perindopriili farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Indapamiidiga seotud:

Imendumine

Indapamiid imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse inimestel ligikaudu 1 tund pärast ravimi suukaudset manustamist.

Jaotumine

Ravim seondub 79% ulatuses plasma valkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Poolväärtusaeg on 14 ja 24 tunni vahel (keskmine 18 tundi). Korduval manustamisel kumulatsiooni ei teki. Põhiliselt eritub inaktiivsete metaboliitidena uriini (70% manustatud annusest) ja roojaga (22%).

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus:

Neerupuudulikkusega haigetel ei ole farmakokineetilised näitajad muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriil/indapamiidi kombinatsiooni toksilisus on veidi suurem kui tema komponentidel. Rottidel ei ole suurenenud neerukahjustust leitud. Kombinatsioon on siiski põhjustanud gastrointestinaalset toksilisust koertel ja toksilisust emastel rottidel ilma teratogeense toimeteta. Siiski, need kõrvaltoimed on esinenud annustes, mis on palju suuremad, kui terapeutilised annused.

Perindopriiliga seotud:

Kroonilises suukaudse toksilisuse uuringutes (rottidel ja ahvidel) olid märklaudorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

In vitro ja in vivo andmetel ei ole täheldatud mutageensust.

Reproduktsioonitoksikoloogia uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnunud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski, on andmeid, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid mõjutavad loote arengut hilises faasis, mis võib viia näriliste ja küülikute loote surmani ja kaasasündinud toimeteni: on täheldatud neerukahjustusi ja loote- ning sünnijärgset surma. Fertiilsus ei halvenenud ei emastel ega isastel rottidel.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajastes uuringutes ei täheldatud.

Indapamiidiga seotud:

Indapamiidi kõrgeimate suukaudsete annuste (40...8000-kordse terapeutilisest annusest) manustamine erinevatele loomaliikidele on näidanud ravimi diureetilise toime tugevnemist. Olulisemad mürgistuse sümptomid akuutse toksilisuse uuringutes indapamiidiga, mida manustati intravenoosselt või intraperitoneaalselt, olid seotud indapamiidi farmakoloogilise toimega, s.o bradüpnöe ja perifeerne vasodilatatsioon.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei viita embrüotoksilisusele või teratogeensusele, samuti ei halvenenud fertiilsus.

Indapamiidil ei ole uuringutes täheldatud mutageenseid ega kartsinogeenseid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E470B)

Maltodekstriin

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Tableti kate:

Glütserool (E422)

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 6000

Magneesiumstearaat (E470B)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14, 20, 28, 30 või 50 tabletti polüpropüleenist tabletipurgis, mis on varustatud madala tihedusega polüetüleenist voolavuse vähendaja ja madala tihedusega polüetüleenist korgiga, mille all on valge desikantgeel.

Pakendi suurused: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 või 1 x 50 tabletti
2 x 28, 2 x 30 või 2 x 50 tabletti
3 x 30 tabletti
4 x 30 tabletti
10 x 50 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

624409

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.03.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2023