

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noliprel Forte Arginine, 5 mg/1,25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,395 mg perindopriili, mis vastab 5 mg perindopriilarginiinile, ja 1,25 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, indapamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 71,33 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanud patsientidel, kellel perindopriili monoterapia ei taga piisavat vererõhu alanemist.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Üks Noliprel Forte Arginine õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas ühe annusena, eelistatult hommikul enne sööki.

Võimalusel on soovitatav eelnevalt eraldi komponentidega kindlaks teha patsiendile sobiv annus. Noliprel Forte Arginine't tuleb kasutada juhul kui Noliprel Arginine'ga ei saavutata adekvaatset vererõhu kontrolli. Kui kliiniliselt on sobiv, võib kaaluda kohest üleminekut monoterapialt ravile Noliprel Forte Arginine'ga.

##### Eripopulatsioonid

###### *Eakad (vt lõik 4.4)*

Enne ravi alustamist tuleb hinnata vererõhu vastust ja neerufunktsiooni.

###### *Neerukahjustus (vt lõik 4.4)*

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) on soovitatav alustada ravi sobivas annuses eraldi komponentidega.

Annust ei ole vaja muuta, kui kreatiniini kliirens on suurem või võrdne kui 60 ml/min.

Ravi ajal tuleb sageli määrata kreatiniini ja kaaliumi sisaldust.

###### *Maksakahjustus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)*

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annust vaja kohandada.

#### *Lapsed*

Perindopriilarginiini/indapamiidi ohutust ja efektiivsust lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Noliprel Forte Arginine't 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);
- Noliprel Forte Arginine samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1);
- samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga (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 neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min);
- hepaatiline entsefalopaatia;
- raske maksakahjustus;
- hüpokaleemia;
- üldjuhul ei ole soovitatav kasutada koos mitteamütiliste ravimitega, mis põhjustavad *torsade de pointes*'t (vt lõik 4.5);
- imetamine (vt lõik 4.6).

#### *Noliprel Forte Arginine 'ga seotud:*

- ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Piisava kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei tohi Noliprel Forte Arginine't kasutada:

- dialüüsitavatel patsientidel,
- ravimata dekompenbeerunud südamepuudulikkusega patsientidel.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Hoiatused

#### Ühine perindopriilile ja indapamiidile:

#### *Liitium*

Liitiumi samaaegne manustamine perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooniga ei ole 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-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid 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 pärssivat 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 valgeliiblede 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 ilmneda 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 ilmneda 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.

Kõritursega 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 oksendamisega või ilma); mõnel juhul ei esinenud varem näoturset ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhu kompuutertomograafia, 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). NEP-inhibiitorite (nt ratsekadotriil) ja ACE-inhibiitorite samaaegne kasutamine võib samuti suurendada angioödeemi tekkeriski (vt lõik 4.5). Seega perindopriili saavate patsientide puhul tuleb enne NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil) ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu-riski suhet.

Samaaegne kasutamine koos mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus): Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5).

#### *Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal*

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

#### *Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal*

ACE inhibiitoritega ravitud patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-aferees dekstraansulfaadiga, on harva tekkinud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on võimalik ära hoida peatades ajutiselt ACE inhibiitori manustamise enne iga afereesi.

#### *Hemodialüüsi saavad patsiendid*

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on samaaegselt ACE-inhibiitoriga saanud dialüüsi high-flux-dialüsaatoriga (nt AN 69®). Selliste patsientide puhul peab kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsिमembraanide või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine 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 ACE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamine ACE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, peavad rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi ACE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### *Indapamiidiga seotud:*

##### *Hepaatiline entsefalopaatia*

Maksafunktsiooni häire kaasumisel võivad tiasiiddiureetikumid ja tiasiididega sarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. Selle tekkimisel tuleb ravi diureetikumiga kohe katkestada.

##### *Valgustundlikkus*

Tiasiidide ja tiasiididele sarnaste diureetikumide kasutamise korral on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikum-ravi taasalustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UV-kiirguse eest.

#### Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

### Ühine perindopriilile ja indapamiidile:

#### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Teadaoleva neerukahjustuseta 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 kreatiniini 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 taasalustada 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*

Noliprel Forte Arginine laktoosisisalduse tõttu ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi imendumishäire või täieliku laktaasipuudulikkusega patsiendid seda ravimit võtta.

#### *Naatriumisisaldus*

Noliprel Forte Arginine sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### Perindopriiliga seotud:

#### *Köha*

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

#### *Lapsed*

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

#### *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 tekkeage 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 inhibiitorid võib kasutada revaskulariseerivat operatsiooni ootavatel patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Kui Noliprel Forte Arginine kirjutatakse välja patsiendile, kellel on või kahtlustatakse neeruarteristenoosi, tuleb ravi alustada haiglas väikse annusega, jälgides neerufunktsiooni ja kaaliumi sisaldust, sest mõnedel patsientidel on tekkinud funktsionaalne neerupuudulikkus, mis oli ravi katkestamisel pöörduv.

#### *Südamepuudulikkus/raske südamepuudulikkus*

Raske (IV astme) südamepuudulikkusega haigetel tuleb ravi alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega. Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beeta-adrenoblokaatoritega – AKE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beeta-adrenoblokaatorile.

#### *Diabeedihaigeted*

Insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumisisalduse spontaanse suurenemise oht) tuleb ravi alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega.

Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamisel jälgida glükoosisisaldust, eriti ravi esimesel kuul (vt lõik 4.5).

#### *Etmilised eripärad*

Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, on tõenäoliselt ka perindopriili vererõhku alandav toime mustanahalistel väiksem kui teistel. Põhjuseks on tõenäoliselt madala reniinitaseme sagedasem esinemine 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 kolestaatilisest ikterusest 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 järeelvalve alla (vt lõik 4.8)

### *Hüperkaleemia*

Mõnedel patsientidel on ilmnenud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), kontrollimatu *diabetes mellitus*, vedeliku tasakaalu häired, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren, amiloriid) kasutamine, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariinid, ko-trimoksasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksasool, teised AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, atsetüülsalitsüülhape  $\geq 3$  g ööpäevas, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim). Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsisid, mõningatel juhtudel fataalse lõppega arütmiaid. 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 elektroliütide 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*

Kaaliumisisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Kaaliumisisalduse vähenemist alla 3,4 mmol/l tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja raskest üldseisundis patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tursete ja astsiidiga maksatsirroosiga patsiendid, koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid. Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoxilisust ja südame rütmihäirete ohtu.

Riskigrupi kuuluvad ka kaasasündinud või iatogeense QT intervalli pikenedamisega patsiendid. Hüpokaleemia on bradükardia korral raskeid rütmihäireid (eriti *torsade de pointes*) soodustavaks faktoriks, mis võivad lõppeda surmaga.

Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumisisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumisisaldust plasmas määrata esimesel ravinädalal. Kaaliumisisalduse vähenemise korral on vajalik korrigeeriv ravi.

##### *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 hüperparatüreoidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne paratüreoidnäarmefunktsiooni uuringut ravi katkestada.

##### *Vereglükoos*

Glükoosisisalduse 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 mikromol/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 hüповoleemia 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.

#### *Akuutne müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom*

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mis võib põhjustada mööduvat müoopiat ja ägedat suletudnurga glaukoomi. 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 aspiriin  $\geq 3$  g ööpäevas): AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks, sh võimalik äge neerupuudulikkus, ja põhjustada vere kaaliumisisalduse tõusu, eriti eelneva kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

##### **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).

#### **Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid**

Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia tekkeriski: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takrolimus, trimetoprim. Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski.

#### 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 antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.

**Sakubitriil/valsartaan:** perindopriili samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna samaaegne neprilüsiini ja AKE inhibeerimine võib suurendada angioödeemi riski. Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### 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 ateroskleroosilise 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).
- **Estramustiin:** suurenenud risk kõrvaltoimete, nt angioneurootilise turse (angioödeem) tekkeks.
- **Ko-trimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool):** patsientidel, kes võtavad samaaegselt ko-trimoksaasooli (trimetoprim/sulfametoksaasool), võib esineda suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).
- **Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamtereen, amiloriid), kaalium (ka kaaliumisoolad):** 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 mittersäästvad 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 perindopriilravi alustamist, 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 mittersäästva 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 mittersäästva diureetikumi annuse vähendamist.  
Kõikidel juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimeste nädalate jooksul jälgima neerufunktsiooni (kreatiniini tasemed).
- **Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon):** eplerenooni või spironolaktooni kasutamine annustes 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja 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.
- **Ratsekadotriil:** AKE inhibiitorid (nt perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Selle tekkerisk võib olla suurenenud samaaegsel kasutamise koos ratsekadotriiliga (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks).
- **mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus):** patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid, võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).

**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 immunosuppressandid, 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).
- **Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin):** samaaegselt AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel vähendab gliptiin dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) aktiivsust, mistõttu suureneb angioödeemi risk.
- **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, nt IA klassi antiarütmilised ravimid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid), III klassi antiarütmilised ravimid (amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium, sotalool), mõned neuroleptikumid (kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin), bensamiidid (amisulpriid, sultopriid, sulpiriid, tiapriid), butürofenoonid (droperidool, haloperidool), teised neuroleptikumid (pimosiid) ja teised ravimid nagu bepridiil, tsisapriid, difemaniil, IV erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, moksifloksatsiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, IV vinkamiin, 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). Kaaliumi sisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Erilist hoolikust on vaja juhtudel, kui kasutatakse digitaalset. Kasutada tuleb mitteosmootse toimega lahtisteid.
- **Digitaalse preparaadi:** madala kaaliumikontsentratsiooni korral on suurem risk digitaalse toksiliste toimete tekkeks. Tuleb mõõta kaaliumisisaldust ja jälgida EKG-d. Vajadusel korrigeerida ravi.
- **Allopurinool:** samaaegne kasutamine koos indapamiidiga võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide tekkeriski allopurinooli suhtes.

#### Kombinatsioonid, mis nõuavad mõningast ettevaatlikust:

- **Kaaliumisäästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamteren):** kuigi mõnedel patsientidel võib kombinatsioon olla vajalik, võib siiski ilmned 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 mikromol/l) ja naistel üle 12 mg/l (110 mikromol/l) ei tohi metformiini kasutada.
- **Joodi sisaldavad kontrastained:** diureetikumide põhjustatud dehüdratsiooni 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 kaltsiumi sisaldus plasmas suurened.
- **Tsüklosporiin, takroliimus:** risk kreatiniini sisalduse suurenemiseks (ilma, et muutuks tsüklosporiini sisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja vee puudust.
- **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 Noliprel Forte Arginine't raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Noliprel Forte Arginine kasutamine vastunäidustatud.

Rinnaga toitmise ajal on Noliprel Forte Arginine kasutamine vastunäidustatud. Arvestades ravi vajadust emale, tuleb kas imetamine lõpetada või katkestada Noliprel Forte Arginine kasutamine.

#### Rasedus

##### Perindopriiliga seotud

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

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, peavad rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (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, samuti väheneb ka verevool platsentasse, mis võib põhjustada fetoplatsetaarset isheemiat ja kasvupeetust.

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

Ettevaatusena on parem vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

#### Imetamine

Rinnaga toitmise ajal on Noliprel Forte Arginine vastunäidustatud.

#### 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 vastsündinut või enneaegset imikut.

#### Indapamiidiga seotud

Andmed indapamiidi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Võib ilmnedä ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes ja hüperkaleemia. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mida on seostatud imetamise ajal rinnapiima tekke vähenemise või isegi pärssimisega.

Indapamiid on imetamise ajal vastunäidustatud.

#### Fertiilsus

##### *Ühine perindopriilile ja indapamiidile*

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

##### *Perindopriili, indapamiidi ja Noliprel Forte Arginine'ga seotud:*

Kaks toimeainet ega ka Noliprel Forte Arginine ei mõjuta tähelepanuvõimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida 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.

4%-l Noliprel Forte Arginine't saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus väiksem kui 3,4 mmol/l).

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on:

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

##### b. Kõrvaltoimete tabel

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgsete kasutamise käigus ning need on reastatud 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
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Riniit	Väga harv	-
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	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
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Ülitundlikkus (reaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised, patsientidel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide tekkeks)	-	Sage
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	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*	Teadmata
	Hüperkaltseemia	-	Väga harv
	Kaaliumipuudus koos hüpokaleemiaga, eriti tõsine teatud kõrge riskiga populatsioonidel (vt lõik 4.4)	-	Teadmata
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Meeleolu muutused	Aeg-ajalt	-
	Unehäired	Aeg-ajalt	-
	Segasus	Väga harv	-
<b>Närvisüsteemi</b>	Pearinglus	Sage	-

<b>häired</b>	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
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemiskahjustus	Sage	Teadmata
	Müoopia (vt lõik 4.4)	-	Teadmata
	Hägune nägemine	-	Teadmata
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Vertiigo	Sage	Harv
	Tinnitus	Sage	-
<b>Südame häired</b>	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
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed) (vt lõik 4.4)	Sage	Väga harv
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*	-
	Raynaud' fenomen	Teadmata	-
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Kõha (vt lõik 4.4)	Sage	-
	Düspnoe	Sage	-
	Bronhospasm	Aeg-ajalt	-
	Eosinofiilne kopsupõletik	Väga harv	-
<b>Seedetrakti häired</b>	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
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Hepatiit (vt lõik 4.4)	Väga harv	Teadmata
	Maksafunktsiooni häire	-	Väga harv
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	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
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Lihaskrambid	Sage	-
	Olemasoleva dissemineeritud erütematoosse luupuse võimalik ägenemine	-	Teadmata
	Artralgia	Aeg-ajalt*	-
	Müalgia	Aeg-ajalt*	-
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	-
	Äge neerupuudulikkus	Väga harv	Väga harv
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Ereksioonihäired	Aeg-ajalt	-
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Asteenia	Sage	-
	Rinnavalu	Aeg-ajalt*	-
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*	-
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt*	-
	Püreeksia	Aeg-ajalt*	-
	Väsimus	-	Harv
<b>Uuringud</b>	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-I (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	Kukkumine	Aeg-ajalt*	-

\* Esinemissagedus arvatud kliinilistest uuringutest saadud spontaansete kõrvaltoimeteatiste põhjal.

Teiste AKE-inhibiitorite kasutamisel on teatatud antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi (SIADH) tekkest. SIADH on AKE-inhibiitorite, sh perindopriilravi käigus väga harva tekkida võiv komplikatsioon.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Üleannustamise kõige sagedasem tunnus on hüpotensioon, mis võib vahel esineda samaaegselt koos iivelduse, oksendamise, krampide, pearingluse, 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 füsioloogilist 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

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

### Toimemehhanism

*Noliprel Forte Arginine 'ga seotud:*

Noliprel Forte Arginine kasutamisel tekkiv sünergism on tingitud tema kahe põhikomponendi liituvast antihüpertensiivsest toimest.

*Perindopriiliga seotud:*

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimel tekkib 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 veresoonkonnas ning kroonilise ravi korral ei kaasne sellega soolade ja vee retentsiooni või reflektorset bradükardiat.

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

Perindopriili toime on tingitud tema aktiivsest metaboliidist, perindopriiladist. 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

##### *Noliprel Forte Arginine'ga seotud:*

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest alandab Noliprel Forte Arginine annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel. See antihüpertensiivne toime kestab 24 tundi. Vererõhk alaneb kiiremini kui 1 kuu jooksul pärast ravi alustamist ning selle toime nõrgenemist ei ole täheldatud. Ravi katkestamisel ei teki tagasilöögi efekti. Kliinilistes uuringutes leiti, et perindopriili ja indapamiidi kooskasutamisel oli vererõhku alandav toime tugevam kui võinuks eeldada nende toimete liitumisel tekkivast.

Multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas kontrollitud uuringus (PICXEL) hinnati ehk hokardiograafia 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)  $>120 \text{ g/m}^2$  meestel ja  $>100 \text{ g/m}^2$  naistel) üheaastaseks raviks kas perindopriilertbutüülamiin 2 mg (ekvivalentne 2,5 mg perindopriilarginiiniga)/indapamiid 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg 1 kord ööpäevas). Annus kohandati vastavalt vererõhu kontrollile, kuni 8 mg perindopriilertbutüülamiin (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiiniga) ja 2,5 mg indapamiidi või 40 mg enalapriili üks kord ööpäevas. Ainult 34% katsealustest raviti jätkuvalt perindopriilertbutüülamiin 2 mg (ekvivalentne 2,5 mg perindopriilarginiiniga)/indapamiid 0,625 mg (*versus* 20% enalapriili 10 mg).

Ravi lõpus vähenes LVMI oluliselt rohkem perindopriil/indapamiid rühmas ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) võrreldes enalapriili rühmaga ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) 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 suuremate perindopriili/indapamiidi annuste juures, kui on märgitud Noliprel Arginine ja Noliprel Forte Arginine ravimi omaduste kokkuvõttes.

Süstoolse vererõhu hinnanguline rühmadevahelise keskmise erinevus randomiseeritud patsientkonnas oli  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) ja süstoolse vererõhu keskmise erinevus oli vastavalt  $-2,3 \text{ mmHg}$  (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 mööduka 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 tiasiididiureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis tekiks juhul, kui kasutataks ainult diureetikumi.

#### *Indapamiidiga seotud:*

Indapamiidil on monoterapia 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.

Tiasiididiureetikumi 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, HDL-kolesterool,
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, isegi mitte kõrgvererõhutõvega diabeeti põdevatel patsientidel.

#### *Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed:*

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONGOING TELMISARTAN ALONE AND IN COMBINATION WITH RAMIPRIL GLOBAL ENDPOINT TRIAL*) ja VA NEPHRON-D (*THE VETERANS AFFAIRS NEPHROPATHY IN DIABETES*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes.

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

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

ALTITUDE (*ALISKIREN TRIAL IN TYPE 2 DIABETES USING CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASE ENDPOINTS*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga 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 Noliprel Forte Arginine kasutamise kohta lastel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### *Noliprel Forte Arginine'ga seotud:*

Perindopriili ja indapamiidi koosmanustamine ei muuda nende ainete farmakokineetilisi omadusi, need on samasugused kui monoterapia 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 perindopriiliks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, seega tuleks perindopriilarginiini ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

#### Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaadi plasmavalkudega seondumine on 20%, peamiselt AKE'ga, kuid see on kontsentratsioonist sõltuv.

#### Biotransformatsioon

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

#### Eritumine

Perindopriil 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 (kreatiniini 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**

Noliprel Forte Arginine toksilisus on veidi suurem kui tema komponentidel. Rottidel ei ole suurenenud neerukahjustust leitud. Kombinatsioon on siiski põhjustanud gastrointestinaalset toksilisust koertel ja näib, et tiinetel rottidel on toksiline toime tugevam (võrreldes perindopriiliga). Siiski, need kõrvaltoimed on esinenud annustes, mis on palju suuremad, kui terapeutilised annused. Prekliinilised uuringud, mis viidi läbi perindopriili ja indapamiidiga eraldi, ei näidanud genotoksilist, ega kartsinogeenset toimet. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei viita embrüotoksilisusele või teratogeensusele, samuti ei halvenenud fertiilsus.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

laktoosmonohüdraat  
magneesiumstearaat (E470B)  
maltodekstriin  
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
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.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 või 500 tabletti valges polüpropüleenist pakendis, mis on varustatud madala tihedusega polüetüleenist voolavuse vähendaja ja madala tihedusega sinise matist 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  
                                 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**

530306

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.03.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2019