

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Noliprel Arginine, 2,5 mg/0,625 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,6975 mg perindopriili, mis vastab 2,5 mg perindopriilarginiinile, ja 0,625 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, indapamidum*

Abiaine: 74,455 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal poolel on poolitusjoon.

Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline annus on üks Noliprel Arginine õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas ühe annusena, eelistatult hommikul enne sööki. Kui pärast ühekuulist ravi ei saavutata vererõhu kontrolli, võib annust kahekordistada.

Eakad (vt lõik 4.4)

Ravi tuleb alustada tavalise annusega, mis on üks Noliprel Arginine õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas.

Neerukahjustusega patsiendid (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 maksimaalne annus üks Noliprel Arginine tablett ööpäevas.

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.

Maksakahjustusega patsiendid (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.

Noliprel Arginine't ei tohi kasutada laste ja noorukite raviks.

Manustamisviis
Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Perindopriiliga seotud:

- ülitundlikkus perindopriili või teiste AKE inhibiitorite suhtes;
- anamneesis AKE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem (Quincke ödeem);
- pärilik/idiopaatiline angioödeem;
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Indapamiidiga seotud:

- ülitundlikkus indapamiidi või teiste sulfoonamiidide suhtes;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min);
- hepaatiline entsefalopaatia;
- raske maksakahjustus;
- hüpokaleemia;
- üldjuhul ei ole soovitatav kasutada koos mittearütmiliste ravimitega, mis põhjustavad *torsades de pointes* (vt lõik 4.5);
- imetamine (vt lõik 4.6).

Noliprel Arginine'ga seotud:

- ülitundlikkus ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

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

- dialüüsitavatel patsientidel,
- ravimata dekompanseerunud südamepuudulikkusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

Noliprel Arginine, 2,5 mg/0,625 mg madalaannuselise kombinatsiooniga ei vähene märkimisväärselt kõrvaltoimed, võrreldes sarnaste monokomponentsete ravimite kõige väiksemate annustega, välja arvatud hüpokaleemia (vt lõik 4.8). Välistada ei saa idiosünkraatiliste reaktsioonide suurenenud sagedust, kui patsient saab samaaegselt kahte temale uut antihüpertensiivset ravimit. Selle riski minimeerimiseks tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Liitium:

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

Perindopriiliga seotud:

Neutropeenia/agranulotsütoos:

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).

Ülitundlikkus/angioödeem:

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, kaasa arvatud perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, glottise ja/või kõri angioödeemi. See võib ravi käigus ilmnedu 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 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.

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:

AKE 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 AKE inhibiitori manustamise enne iga afereesi.

Hemodialüüsi saavad patsiendid:

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on samaaegselt AKE-inhibiitoriga saanud dialüüsi *high-flux*-dialüsaatoriga (nt AN 69®). Selliste patsientide puhul peab kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamist.

Kaaliumit säästvad diureetikumid, kaaliumisoolad:

Perindopriili kombinatsioon kaaliumit säästvate diureetikumidega, kaaliumisooladega ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Rasedus:

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. 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 (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Indapamiidiga seotud:

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

Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

Neerukahjustus:

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 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 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 soovitatav juhul kui esineb bilateraalne neeruarteri stenoos 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 ravi korral, mis sisaldab diureetikumi, tuleb regulaarselt kontrollida kaaliumisisaldust plasmas.

Abiained:

Noliprel Arginine laktoosisisalduse tõttu ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäirete või laktaasipuudulikkusega patsiendid seda ravimit võtta.

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 naatriumivaba 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 patsiendid:

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.

Ateroskleroosiga patsiendid:

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 ootaval patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Kui Noliprel 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.

Teised riskigrupid:

Ravi tuleb alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega raske (IV astme) südamepuudulikkuse või insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumi sisalduse spontaanse suurenemise oht). Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beeta-adrenoblokaatoritega – AKE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beeta-adrenoblokaatorile.

Diabeedihaigeted:

Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamisel jälgida glükoosisisaldust, eriti ravi esimesel kuul.

Rass:

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 kasutatakse 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 järelvalve 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 decompensatsioon, metaboolne atsidoos, samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid) kasutamine, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin). Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõningatel juhtudel fataalse lõppena 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 elektroliitide tasakaal:

Naatriumi sisaldus:

Naatriumi sisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal. Ravi diureetikumidega võib vähendada naatriumi sisaldust, mis võib viia tõsiste tagajärgedeni. Naatriumi sisalduse vähenemine võib algselt olla asümptomaatiline, mistõttu on vajalik regulaarne kontroll. Naatriumi sisaldust tuleb sagedamini määrata eakatel ja maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Kaaliumi sisaldus:

Kaaliumi sisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Kaaliumi sisalduse 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 hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoxilisust ja südame rütmihäirete ohtu.

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

Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumi sisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumi sisaldust plasmas määrata esimesel ravinädalal. Kaaliumi sisalduse vähenemise korral on vajalik korrigeeriv ravi.

Kaltsiumi sisaldus:

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

Vereglükoos:

Glükoosisisalduse määramine on oluline diabeediga haigetel, seda eriti juhul, kui kaasneb madal kaaliumi sisaldus.

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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

Kombinatsioonid, mida ei soovitata:

Liitium: Liitiumi ja AKE-inhibiitori samaaegne kasutamine on põhjustanud vere liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemise. Samaaegne kasutamine tiasiid-diureetikumidega võib veelgi suurendada liitiumi sisaldust ja suurendada AKE inhibiitoritest tingitud suurenenud liitiumi mürgistuse ohtu. 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 tugevnemine. Vajalik on vererõhu ja neerufunktsiooni jälgimine ning selle põhjal ka vajadusel antihüpertensiivse ravi korrigeerimine.

- Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (sh atsetüülsalitsüühape suurtes annustes): AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt atsetüülsalitsüühape 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:

- Tritsüklilised antidepressandid (imipramiini sarnased), neuroleptikumid: Antihüpertensiivse toime tugevnemine, suurenenud risk ortostaatiliseks hüpotensiooniks (aditiivne toime).

- Kortikosteroidid, tetrakosaktiid: Antihüpertensiivse toime nõrgenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).

- Teised antihüpertensiivsed ravimid: Teiste antihüpertensiivsete ravimite kasutamine samaaegselt perindopriili/indapamiidiga võib põhjustada liigset vererõhu alanemist.

Perindopriiliga seotud:

Kombinatsioonid mida ei soovitata kasutada:

- Kaaliumi säästvad diureetikumid (spironolaktoon, triamteren kas üksi või kombinatsioonis teiste ravimitega), kaalium (ka kaaliumisoolad): AKE inhibiitorid nõrgendavad diureetilist kaaliumikadu. Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triampteren või amiloriid), kaaliumipreparaadid või kaaliumisisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada märkimisväärse vere kaaliumisisalduse

tõusu (potentsiaalselt letaalne). Kui samaaegne kasutus hüperkaleemia tõttu on siiski vajalik, tuleb sellise kombinatsiooni juures olla ettevaatlik ja jälgida pidevalt vere kaaliumisisaldust ja EKG-d.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust:

- Antidiabeetilised ravimid (insuliin, hüpoglükeemilised sulfoonamiidid): Kaptopriili ja enalapriili kasutamisel esinenud kõrvaltoimed. AKE inhibiitorite kasutamine võib suurendada suhkrutõvehaigetel insuliini või veresuhkru taset langetavate sulfoonamiidide hüpoglükeemilist toimet. Hüpoglükeemiliste episoodide teke on väga harv (glükoosi tolerantsus paraneb ja sellest tulenevalt väheneb insuliini vajadus).

Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikust:

- Allopurinool, tsütostaatikumid või immunosuppressandid, süsteemselt kasutatavad kortikosteroidid või prokaiinamiid: Samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia tekke riski.

- Anesteetilised ravimid: AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide vererõhku alandavat toimet.

- Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid): Eelnev ravi suures annuses diureetikumiga enne perindopriiliga ravi alustamist võib põhjustada veremahu langust ja riski hüpotensiooni tekkeks.

- Kuld: Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitor-ravi sh perindopriili.

Indapamiidiga seotud:

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist tähelepanu:

- Ravimid, mis põhjustavad *torsades de pointes*'t: Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad indutseerida *torsades 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 südameglükosiide. Kasutada tuleb mitteosmootse toimega lahtisteid.

- Südameglükosiidid: Madala kaaliumikontsentratsiooni korral on suurem risk südameglükosiidide toksiliste kõrvaltoimete tekkeks. Tuleb mõõta kaaliumisisaldust ja jälgida EKG-d. Vajadusel korrigeerida ravi.

Kombinatsioonid, mis nõuavad mõningast ettevaatlikust:

- Metformiin: Diureetikumidest ja eriti just lingudiureetikumidest tingitud neerupuudulikkuse korral võib metformiin 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 doosides joodi sisaldavaid kontrastaineid. Enne joodi sisaldavat kontrastainet tuleb patsient korralikult hüdreerida.

- Kaltsiumisoolad: Kaltsiumi vähenenud eritumise tõttu uriiniga võib kaltsiumi sisaldus plasmas suurened.

- Tsüklosporiin: Risk kreatiniini sisalduse suurenemiseks (ilma, et muutuks tsüklosporiini sisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja veepuudust.

4.6 Rasedus ja imetamine

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele, ei soovitata Noliprel Arginine't raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Noliprel Arginine kasutamine vastunäidustatud.

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

Tiasiidide pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal veremahu vähenemist, samuti väheneb ka verevool platsentasse, mis võib põhjustada fetoplatsentaarset isheemiat ja kasvupeetust. Lisaks on harva teatatud hüpoglükeemiast ja trombotsütopeeniast vastsündinutel, kui kokkupuude ravimiga on olnud vahetult enne sünnitust.

Imetamine

Rinnaga toitmise ajal on Noliprel 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:

Indapamiid eritub rinnapiima. Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mida on seostatud imetamise ajal rinnapiima tekke vähenemise või isegi pärssimisega. Võib ilmneda ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes, hüperkaleemia ja nukleaarikterus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Perindopriili, indapamiidi ja Noliprel Arginine'ga seotud:

Kaks toimeainet, üksikult või kombinatsioonina Noliprel Arginine's, ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, 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

Perindopriili manustamine pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni telge ja tundub vähendavat indapamiidist tingitud kaaliumisisalduse vähenemist. 2%-l Noliprel Arginine´t saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus väiksem kui 3,4 mmol/l).

Ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed on reastatud järgmise esinemissageduse alusel:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv:

- Trombotsütopeenia, leukopeenia/neutropeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia.
- Aneemia (vt lõik 4.4), mille tekkest on teatatud AKE inhibiitori kasutamisel teatud juhtudel (neerutrantsplantaadiga või hemodialüüsitavad patsiendid).

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: Meeleolu- või unehäired.

Närvisüsteemi häired

Sage: Paresteesia, peavalu, asteenia, pearinglus, peapööritus.

Väga harv: Segasus.

Teadmata: Süngoop.

Silma kahjustused

Sage: Nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: Tinnitus.

Südame häired

Väga harv: Arütmia, sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendusarütmia, stenokardia ja müokardiinfarkt, mis võivad sekundaarselt tekkida liigse hüpotensiooni korral kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Teadmata: *Torsade de pointes* (võib olla fataalne) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Vaskulaarsed häired

Sage: Hüpotensioon, ortostaatiline või mitte (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud kuiva köha tekkest. Köha on püsiv ja möödub ravi lõpetamisel. Sellise sümptomi olemasolul tuleb mõelda iatrogenesele etioloogiale. Düspnoe.

Aeg-ajalt: Bronhospasm.

Väga harv: Eosinofiilne kopsupõletik, riniit.

Seedetrakti häired

Sage: Kõhukinnisus, suukuivus, iiveldus, epigastriaalne valu, anoreksia, oksendamine, kõhuvalu, maitsetundlikkuse muutused, düspepsia, kõhulahtisus.

Väga harv: Pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4).

Teadmata: Maksapuudulikkuse korral võib tekkida hepaatiline entsefalopaatia (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Lööve, sügelus, makulopapuloosne lööve.

Aeg-ajalt:

- Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, glottise ja/või kõri angioödeem, urtikaaria (vt lõik 4.4).

- Allergia ja astma eelsoodumusega patsientidel ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised reaktsioonid.
 - Purpur.
 - Olemasoleva dissemineeritud süsteemse erütematoosse luupuse võimalik ägenemine.
- Väga harv:* Multiformne erütem, toksiline epidermaalne nekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom.
On teatatud valgustundlikkuse reaktsioonide tekkest (vt lõik 4.4).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: Krambid.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: Neerupuudulikkus.

Väga harv: Äge neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: Impotentsus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: Asteenia.

Aeg-ajalt: Higistamine.

Uuringud

Teadmata:

- Pikenenud QT intervall elektrokardiogrammil (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Kusiha ja glükoosi sisalduse suurenemine veres ravi ajal.
- Uurea ja kreatiniini sisalduse kerge suurenemine plasmas, mis on pöörduv ravi katkestamisel. Tekivad sagedamini neeruarteri stenoosi, diureetikumidega ravitava arteriaalse hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse korral.
- Maksaensüümide suurenenud tase.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: Hüperkaltseemia.

Teadmata:

- Kaaliumisisalduse vähenemine koos hüpokaleemiaga, mis riskigrupi patsientidel võib esineda tõsisel kujul (vt lõik 4.4).
- Kaaliumisisalduse suurenemine, tavaliselt pöörduv.
- Hüponatreemia koos hüповoleemiaga, mis põhjustavad dehüdratatsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni.

4.9 Üleannustamine

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).

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

Toimemehhanism

Noliprel Arginine'ga seotud:

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

Perindopriiliga seotud:

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimel tekitab 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 neerukoores. 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 Arginine'ga seotud:

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest alandab Noliprel 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.

Noliprel Arginine madala annusega kombinatsiooni toimet kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole veel uuritud.

Multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas kontrollitud uuringus (PICXEL) hinnati ehkardiograafia 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 (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ meestel ja $>100 \text{ g/m}^2$ naistel) üheaastaseks raviks kas perindopriilterbutüülamiin 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 perindopriilterbutüülamiin (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiiniga) ja 2,5 mg indapamiidi või 40 mg enalapriili üks kord ööpäevas. Ainult 34% katsealustest raviti jätkuvalt perindopriilterbutüülamiin 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 patsientkonnas. 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 tiasiiddiureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis tekiks juhul, kui kasutatakse ainult diureetikumi.

Indapamiidiga seotud:

Indapamiidil on monoterapiaga 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, HDL-kolesterool,
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, isegi mitte kõrgvererõhutõvega diabeeti põdevatel patsientidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Noliprel Arginine'ga seotud:

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

Perindopriiliga seotud:

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

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

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

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

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

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

Perindopriiliga eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerukahjustusega patsientidel. Neerupuudulikkuse puhul sõltub annuse suurus neerupuudulikkuse raskusastmest (kreatiniini kliirens).

Perindopriiliga kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

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

Indapamiidiga seotud:

Indapamiid imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse inimestel ligikaudu 1 tund pärast ravimi suukaudset manustamist. Ravim seondub 79% ulatuses plasma valkudega.

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%).

Neerupuudulikkusega haigetel ei ole farmakokineetilised näitajad muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Noliprel Arginine toksilisus on veidi suurem kui tema komponentidel. Rottidel ei ole suurenenud neerukahjustust leitud. Kombinatsioon on 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 doosid.

Prekliinilised uuringud, mis viidi läbi perindopriili ja indapamiidiga eraldi, ei näidanud genotoksilist, kartsinogeenset ega teratogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat

magneesiumstearaat (E470B)

maltodekstriin

koloidne 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

530006

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

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2012