

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cardace Comp, 2,5 mg/12,5 mg tabletid

Cardace Plus, 5 mg/25 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg ramipriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Üks tablett sisaldab 5 mg ramipriili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Ramiprilum, hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

2,5 mg/12,5 mg tablett

Valge või peaaegu valge piklik poolitusjoonega tablett suurusega 8 mm x 4,4 mm, mille mõlemal küljel on sissepressitud märgistus HNV ja logo. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

5 mg/25 mg tablett

Valge või peaaegu valge piklik poolitusjoonega tablett suurusega 10 mm x 5,6 mm, mille mõlemal küljel on sissepressitud märgistus HNW ja logo. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav ainult ramipriiliga või ainult hüdroklorotiasiidiga.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

*Cardace Comp'i või Cardace Plus'i soovitatakse võtta üks kord ööpäevas, iga päev samal ajal, tavaliselt hommikul.*

Cardace Comp'i või Cardace Plus'i võib võtta enne sööki, söögi ajal või pärast seda, sest toit ei mõjuta ravimi biosaadavust (vt lõik 5.2).

Cardace Comp või Cardace Plus tuleb koos vedelikuga alla neelata. Tablette ei tohi närida ega purustada.

##### Täiskasvanud

Annus peab olema individualiseeritud vastavuses patsiendi profiiliga (vt lõik 4.4) ja kontrolliga vererõhu üle. Ramipriili ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsiooni manustamist soovitatakse tavaliselt pärast annuse tiitrimist ühega üksikkomponentidest.

Ravi peab alustama madalaima saadaoleva annusega. Vajadusel võib annust progresseeruvalt suurendada vererõhu eesmärkväärtuse saavutamiseks; maksimaalne lubatud annus on 10 mg ramipriili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi ööpäevas.

### Eripopulatsioonid

#### *Diureetikumidega ravitavad patsiendid*

Samaaegselt diureetikumidega ravitavate patsientide puhul peab olema ettevaatlik, sest pärast ravi alustamist võib tekkida hüpotensioon. Peab kaaluma diureetikumi annuse vähendamist või diureetikumi manustamise lõpetamist enne ravi alustamist Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga.

Kui diureetikumi manustamist ei ole võimalik lõpetada, on soovitatav alustada ravi monopreparaatidega, lisades diureetikumile ramipriili väikseima võimaliku annuse (1,25 mg ööpäevas). On soovitatav, et järgneval üleminekul fikseeritud kombinatsioonpreparaadile ei ületaks algannus 2,5 mg ramipriili/ 12,5 mg hüdroklorotiasiidi ööpäevas.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on Cardace Comp või Cardace Plus vastunäidustatud selle hüdroklorotiasiidkomponendi tõttu (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid võivad vajada ravimi annuse vähendamist. Patsiente kreatiniini kliirensiga vahemikus 30...60 ml/min peab ravima ramipriili ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsiooni madalaima annusega pärast eelnevat ravi ainult ramipriiliga. Maksimaalne lubatud annus on 5 mg ramipriili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi ööpäevas.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib alustada ravi Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga ainult hoolika meditsiinilise järelvalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg ramipriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Raske maksakahjustuse korral on Cardace Comp või Cardace Plus vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Eakad

Algannused peavad olema väiksemad ja edasine annuse tiitrimine olema astmelisem, sest soovimatute toimete tekkevõimalus on väga eakatel ja pöduratel patsientidel suurem.

### Lapsed

Cardace Comp'i või Cardace Plus'i ei soovitata kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks, sest ohutuse ja efektiivsuse kohta ei ole piisavalt andmeid.

### Manustamisviis

Suukaudne.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite suhtes, hüdroklorotiasiidi, teiste tiasiididiureetikumide, sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Varasem angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRA-dega).
- Samaaegne ravi sakubitriili/valsartaaniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Ekstrakorporeaalsed ravimeetodid, milles veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral.
- Raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Raske neerukahjustus kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min dialüüsravi mittesaavatel patsientidel.
- Kliiniliselt olulised elektrolüütide häired, mis võivad süveneda ravi korral Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus.
- Hepaatiline entsefalopaatia.
- Cardace Comp'i ja Cardace Plus'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Eripopulatsioonid

- *Rasedus*: raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega, nagu ramipriil, või angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA). Rasedust planeerivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille rasedusaegne ohutusprofiil on teada, välja arvatud juhul, kui on elutähtis jätkata ravi AKE inhibiitori/AIIRA-ga. Raseduse diagnoosimisel peab ravi AKE inhibiitori/AIIRA-ga otsekohe lõpetama ja vajadusel alustama asjakohast alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

- *Hüpotensioonist eriti ohustatud patsiendid*

- *Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiendid.*

Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiente ohustab väljendunud vererõhu langus ja neerufunktsiooni halvenemine AKE pärssimise tõttu, eriti kui AKE inhibiitorit või kaasuvat diureetikumi manustatakse või annust suurendatakse esimest korda.

Reniin-angotensiin-aldosteroonsüsteemi märkimisväärne aktiveerumine on ootuspärane ja meditsiiniline järelvalve koos vererõhu jälgimisega vajalik nt alljärgnevatel juhtudel:

- raske hüpertensiooniga patsiendid,
- dekompenseeritud südame paispuudulikkusega patsiendid,
- hemodünaamiliselt olulise ventrikulaarse sisse- või väljavoolu takistusega patsiendid (nt aordi- või mitraalklapi stenoos),
- unilateraalse neeruarteri stenoosiga ja teise funktsioneeriva neeruga patsiendid,
- vedeliku- või soolavaegusega või sellest ohustatud patsiendid (k.a diureetikumidega ravitavad),
- maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid,
- suuremahulise kirurgia korral või anesteesia korral ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni.

Üldiselt soovitatakse dehüdratatsiooni, hüpovoleemia või sooladefitsiidi korrigeerimist enne ravi alustamist (südamepuudulikkusega patsientidel peab sellist korrigeerimist siiski hoolega kaaluma vedelikumahu ületäitmisohu tõttu).

- *Ägeda hüpotensiooni korral südame- või ajuisheemiast ohustatud patsiendid.*  
Ravi algfaasis on vajalik spetsiaalne meditsiiniline järelvalve.

- *Esmane hüperaldosteronism*

Kombinatsioon ramipriil + hüdroklorotiasiid ei ole esmase hüperaldosteronismi valikravi. Kui esmase hüperaldosteronismiga patsiendi raviks kasutatakse ramipriil + hüdroklorotiasiidi, peab hoolikalt jälgima kaaliumi taset vereplasmas.

- *Eakad*

Vt lõik 4.2.

- *Maksahaigusega patsiendid*

Ravist diureetikumide, sh hüdroklorotiasiid, tingitud elektrolüütide häired võivad maksahaigusega patsientidel põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat.

*Kirurgia*

Üks päev enne kirurgiat soovitatakse võimalusel katkestada ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega nagu ramipriil.

*Neerufunktsiooni jälgimine*

Neerufunktsiooni peab hindama enne ravi algust ja ravi ajal ning kohandama ravimi annust eriti esimestel ravinädalatel. Eriti hoolikalt peab jälgima neerukahjustusega patsiente (vt lõik 4.2). Eksisteerib neerufunktsiooni kahjustuse oht, eriti südame paispuudulikkusega patsientidel või pärast neerusiirdamist või neeruveresoonte haigusega, sh hemodünaamikat mõjutava, ühe poole neeruarteri stenoosiga patsiendid.

*Neerukahjustus*

Neeruhaigusega patsientidel võivad tiasiidid esile kutsuda ureemiat. Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel võivad ilmneda toimeaine kumulatiivsed mõjud. Kui avaldub progresseeruv neerukahjustus, mis nähtub mittevalgulise lämmastiku tõusuna, on vajalik ravi hoolikas ümberhindamine, kaaludes diureetilise ravi lõpetamist (vt lõik 4.3).

*Elektrolüütide tasakaalu häired*

Nagu iga diureetilist ravi saava patsiendi puhul, peab asjakohaste intervallidega perioodiliselt määrama elektrolüütide sisaldust seerumis. Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedelike või elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Ehkki tiasiididiureetikumide kasutamisega võib kaasneda hüpokaleemia, võib samaaegne ravi ramipriiliga vähendada diureetikumist põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on kõrgeim maksatsirroosiga patsientidel, kiire diureesiga patsientidel, patsientidel, kes saavad ebapiisavalt elektrolüüte või kes saavad samaaegset ravi kortikosteroidide või AKTH-ga (vt lõik 4.5). Vereplasma kaaliumisisaldust peab esimest korda mõõtma esimesel nädalal pärast ravi alustamist. Madala kaaliumisisalduse korral on vajalik korrigeerimine.

Võib tekkida lahjendushüponatreemia. Naatriumitaseme langus võib algul olla asümptomaatiline ja seetõttu on hädavajalik regulaarne kontroll. Eakatel ja tsirroosiga patsientidel on vajalik sagedasem kontroll.

On teada, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneseemiat.

*Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia*

Mõnedel AKE inhibiitoritega, sh Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga ravitavatel patsientidel on täheldatud hüperkaleemiat. Hüperkaleemia tekke oht on neerupuudulikkusega, eakatel (> 70-aastased), kontrollimatu suhkurtõvega, kaaliumisooli, kaaliumi säästvaid diureetikume või muid vereplasma kaaliumisisaldust suurendavaid aineid kasutavatel, dehüdratsiooni, ägeda südame dekompensatsiooni või metaboolse atsidoosi seisundis patsientidel. Kui loetletud ainete samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

*Elektrolüütide jälgimine: hüponatreemia*

Mõnedel ramipriiliga ravitud patsientidel on täheldatud antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi (*Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH*) ja sellest tulenevat hüponatreemiat. Eakatel ja teistel patsientidel, kellel on oht hüponatreemia tekkeks, on soovitatav regulaarselt jälgida naatriumi taset vereseerumis.

### Hepaatiline entsefalopaatia

Ravist diureetikumidega, sh hüdroklorotiasiid, tingitud elektrolüütide häired võivad maksahaigusega patsientidel põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. Hepaatilise entsefalopaatia korral tuleb ravi otsekohe lõpetada.

### Hüperkaltseemia

Hüdroklorotiasiid soodustab kaltsiumi tagasiimendumist neerudes ja võib põhjustada hüperkaltseemiat. See võib mõjutada kõrvalkilpnäärme laboratoorsete uuringute tulemusi.

### Angioödeem

AKE inhibiitoritega, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on teatatud angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Angioödeemi risk (nt hingamisteede või keele turse koos hingamisteede kahjustusega või ilma) võib olla suurem patsientidel, kes kasutavad samaaegselt angioödeemi põhjustavaid ravimeid nagu mTOR'i (*mammalian target of rapamycin*, imetajate rapamütsiinimärklaud) inhibiitorid (nt temsiroliimus, everoliimus, siroliimus); vildagliptiin või neprilüsiini (NEP) inhibiitorid (nt ratskadotriil). Ramipriili samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Angioödeemi korral tuleb ravi Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga katkestada.

Kiiresti peab alustama erakorralist ravi. Patsienti peab jälgima vähemalt 12...24 tundi ning koju võib lubada alles pärast kõigi sümptomite taandumist.

AKE inhibiitoritega, sh Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga ravitavatel patsientidel on teatatud intestinaalse angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Need patsiendid kaebavad kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma). Intestinaalse angioödeemi sümptomid taandusid pärast ravi lõpetamist AKE inhibiitoritega.

### Desensitisatsioonigaegsed anafülaktilised reaktsioonid

AKE inhibitsiooni korral suureneb anafülaktiliste ja anafülaktoidsete reaktsioonide tõenäosus ja raskusaste putukamürkide ja teiste allergeenide suhtes. Enne desensitisatsiooni peab kaaluma ravi ajutist katkestamist Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga.

### Neutropeenia/agranulotsütoos

Harva on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi ning teatatud on ka luuüdi supressioonist. On soovitatav jälgida vere valgeliblede arvu, mis võimaldab avastada võimalikku leukopeeniat. Sagedasemat kontrolli soovitatakse ravi alguses, neerufunktsiooni kahjustusega ja kaasuva kollageenhaigusega (nt erütematoosluupus või skleroderma) patsientidel ning nendel, keda ravitakse samaaegselt teiste verepilti mõjutavate ravimitega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

### Äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid, so sulfoonamiid, võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägedalt algav nägemisteravuse langus või valu silmades, mis tavaliselt tekib tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmalt tuleb võimalikult kiiresti lõpetada ravi hüdroklorotiasiidiga. Ravile allumatu silmasisese rõhu tõusu korral tuleb kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi ohuteguriks võib olla varasem allergia sulfoonamiidi või penitsilliini suhtes.

### Etnilised eripärad

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel patsientidel.

Sarnaselt teiste AKE inhibiitoritega võib ramipriil langetada mustanahalistel patsientidel vererõhku vähem efektiivselt kui heleda nahavärviga patsientidel, tingituna madala reniini tasemega hüpertensiooni suuremast esinemissagedusest mustanahalises populatsioonis.

### Sportlased

Hüdroklorotiasiid võib anda positiivse tulemuse antidopingu proovis.

### Metaboolsed ja endokriinsed häired

Ravi tiasiidiga võib kahjustada glükoositaluvust. Diabeetilistel patsientidel võib osutada vajalikuks insuliini või suukaudsete hüperglükeemiliste ravimite annuse kohandamine. Latentne suhkurtõbi võib tiasiidravi ajal manifesteeruda.

Tiasiiddiureetikumraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse tõusu. Mõnedel patsientidel, kes saavad ravi tiasiididega, võib tekkida hüperurikeemia või avalduda podagra.

### Köha

Teatatud on köha tekkest seoses AKE inhibiitorite kasutamisega. Köha on iseloomulikult mitteproduktiivne, püsiv ja taandub pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitorist tingitud köha peab arvestama diferentsiaaldiagnoosimisel.

### Muud

Tundlikkusreaktsioonid võivad tekkida eelneva bronhiaalastma või allergiaga patsientidel või ilma nendeta. On teatatud süsteemse eütematoosluupuse ägenemise või aktiveerumise võimalusest.

### Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

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

### Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati kumulatiivsest hüdroklorotiasiidi annusest sõltuv mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitava neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente informeerima võimalikest ennetusmeetmetest, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahakahjustusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem olnud mitte-melanoomne nahavähk, peab ravi jätkamist hüdroklorotiasiidiga hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (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).

### Vastunäidustatud kombinatsioonid

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi ramipriiliga tohib alustada 36 tunni möödumisel pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust. Ravi sakubitriili/valsartaaniga tohib alustada 36 tunni möödumisel pärast viimast Cardace Comp/Cardace Plus annust.

Ekstrakorporeaalised ravitoimingud, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ning madala tihedusega lipoproteiinide aferees dekstraansulfaadiga, raske anafülaktoitse reaktsiooni suurenenud ohtu tõttu (vt lõik 4.3). Kui selline ravi osutub vajalikuks, peab kaaluma teiselaadse membraani või antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

*Kaaliumisoolad, hepariin, kaaliumi säästvad diureetikumid ja teised vereplasma kaaliumisisaldust suurendavad toimeained (k.a angiotensiin II antagonistid, trimetoprim ja selle fikseeritud annusekombinatsioonid sulfametaksooliga, takroliimus, tsüklosporiin):* võib tekkida hüperkaleemia, mistõttu peab hoolikalt jälgima seerumi kaaliumisisaldust.

*Antihüpertensiivsed ravimid (nt diureetikumid) ja teised antihüpertensiivse toimega ained (nt nitraadid, tritsüklilised antidepressandid, anesteetikumid, akuutne alkoholitarbimine, baklofeen, alfusosiin, doksasosiin, prasosiin, tamsulosiin, terasosiin):* hüpotensiooniohu vältimiseks on ootuspärane (vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

*Vasopressiivsed sümpatomimeetikumid ja teised ained, mis võivad vähendada ramipriili antihüpertensiivset toimet (epinefriin):* soovitatav on jälgida vererõhku. Hüdroklorotiasiid võib vähendada vasopressoorsete sümpatomimeetikumide toimet.

*Allopurinool, immunosupressandid, kortikosteroidid, prokaiinamiid, tsütostaatikumid ja teised ained, mis võivad mõjutada verepilti:* suurem hematoloogiliste reaktsioonide tõenäosus (vt lõik 4.4).

*Liitiumisoolad:* AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist, mistõttu liitiumi toksilisus võib suurenedada. Peab jälgima liitiumi taset. Samaaegne ravi tiasiiddiureetikumiga võib suurendada liitiumi toksilisuse ohtu ja vältimiseks AKE inhibiitoritest tingitud liitiumi toksilisuse suurenemist. Seetõttu ei soovitata samaaegset ravi ramipriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ja liitiumiga.

*Antidiabeetilised ravimid, k.a insuliin:* võivad tekkida hüpoglükeemilised reaktsioonid. Hüdroklorotiasiid võib nõrgendada suhkurtõve ravimite toimet. Seetõttu peab vere glükoosisisaldust eriti hoolsalt jälgima kombinatsioonravi algfaasis.

*Mittesteroidsed põletikuvastased ained ja atsetüülsalitsüülhape:* Cardace Comp'i või Cardace Plus'i antihüpertensiivse toime langus on ootuspärane. Samaaegne ravi AKE inhibiitorite ja MSPVA-dega võib suurendada neerufunktsiooni halvenemise hüperkaleemia ohtu.

*Suukaudsed antikoagulandid:* samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga võib hüübimisvastane toime langeda.

*Kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin B, karbenoksoloon, lagritsa suured kogused, kõhulahtistid (pikaajalisel kasutamisel) ja teised kaliureetilised või vereplasma kaaliumisisaldust langetavad ained:* suurenenud hüpokaleemia oht.

*Digitaalised preparaadid, toimeained, mis pikendavad QT-intervalli ja antiarütmikumid:* elektrolüütide tasakaaluhäire (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia) foonil võib nende proarütmiline toksilisus suurenedada või antiarütmiline toime väheneda.

*Metüüldopa:* võimalik hemolüüs.

*Kolestüramiin või teised suu kaudu manustatavad ioonvahetajad:* hüdroklorotiasiidi imendumine väheneb. Sulfoonamiiddiureetikume peab võtma vähemalt üks tund enne või neli kuni kuus tundi pärast neid ravimeid.

*Kuraare-tüüpi lihasrelaksandid:* on võimalik lihaseid lõõgastava toime intensiivistumine ja pikenemine.

*Kaltsiumisoolad ja ravimid, mis suurendavad vereplasma kaltsiumisisaldust:* samaaegsel manustamisel hüdroklorotiasiidiga on ootuspärane kaltsiumi kontsentratsiooni tõus seerumis, mistõttu peab hoolikalt jälgima seerumi kaltsiumisisaldust.

*Karbamasepiin:* hüponatreemia oht, tingituna aditiivsest toimest hüdroklorotiasiidiga.

*Joodi sisaldavad kontrastained:* diureetikumidest, sh hüdroklorotiasiidist põhjustatud dehüdratatsiooni korral suureneb ägeda neerukahjustuse oht, eiti joodi sisaldavate kontrastainete oluliste annuste kasutamisel.

*Penitsilliin:* hüdroklorotiasiid eritub distaalses neerutorukeses ja vähendab penitsilliini eritumist.

*Kiniin:* hüdroklorotiasiid vähendab kiniini eritumist.

*Hepariin:* kaaliumi kontsentratsiooni võimalik tõus vereseerumis.

*mTOR'i inhibiitorid või vildagliptiin:* angioödeemi suurenenud risk on võimalik patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR'i inhibiitoreid (nt temsiroliimus, everoliimus, siroliimus) või vildagliptiini. Ravi alustamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

*Nepriilüsiini (NEP) inhibiitorid:* angioödeemi suurenenud riskist on teatatud samaaegsel AKE inhibiitorite ja NEP inhibiitorite (nagu nt ratsekadotriil) kasutamisel (vt lõik 4.4).

*Sakubitriil/valsartaan:* AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Cardace Comp'i või Cardace Plus'i ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4) ja see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei võimalda teha lõplikke järeldusi, kuid ohu vähest suurenemist ei saa välistada. Rasedust planeerivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille rasedusaegne ohutusprofiil on teada, välja arvatud juhul, kui on elutähtis jätkata ravi AKE inhibiitoriga. Raseduse diagnoosimisel peab ravi AKE inhibiitoriga otsekohe lõpetama ja vajadusel alustama asjakohast alternatiivset ravi.

Ravi AKE inhibiitori/angiotensiin II retseptori antagonistiga (AIIRA) raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia; vt ka 5.3 Prekliinilised ohutusandmed). Kui AKE inhibiitorit on manustatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatakse kontrollida koljut ja neerufunktsiooni ultraheliuuringuga. Vastsündinuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, peab hooliga jälgima hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid võib pikaajalisel tarvitamisel raseduse kolmandal trimestril põhjustada fetoplatsentaarset isheemiat ja kasvupeetuse ohtu. Lisaks on teatatud vastsündinute hüpoglükeemia ja trombotsütoopenia harvadest juhtudest seoses manustamisega enne raseduse lõppu. Hüdroklorotiasiid võib vähendada plasma mahtu ja ka uteroplatsentaarset verevoolu.



## Imetamine

Cardace Comp või Cardace Plus on vastunäidustatud rinnaga toitmise korral.

Terapeutilistes annustes imetavale emale manustatuna erituvad ramipriil ja hüdroklorotiasiid rinnapiima sellisel määral, mis avaldab toimet imikule. Andmed ramipriili kasutamise kohta imetamisperioodil on ebapiisavad, mistõttu on soovitatav kasutada alternatiivseid ravimeid, mille imetamisaeagne ohutusprofiil on paremini teada, eriti imetades vastsündinut või enneaegselt sündinut. Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima. Tiasiide seostatakse laktatsiooni vähenemise või isegi lakkamisega imetavatel emadel. Võivad tekkida ülitundlikkus sulfoonamiidtüüpi toimeainete suhtes, hüpokaleemia ja nukleaarne ikterus. Tõsiste kõrvaltoimete võimaluse tõttu imikul mõlema toimeaine suhtes peab otsustama, kas lõpetada imetamine või ravi, arvestades selle tähtsust emale.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Mõned kõrvaltoimed (nt vererõhu languse sümptomid, nagu pearinglus) võivad kahjustada patsiendi keskendumis- ja reaktsioonivõimet ning osutada seetõttu ohtlikeks olukordades, mil nimetatud võimed on eriti tähtsad (nt juhtides sõidukit või käsitsedes mehhanisme).

See võib juhtuda ennekõike ravi alguses või ravimi vahetamisel. Pärast esimest annust või järgnevaid annuse suurendamisi ei ole soovitatav juhtida sõidukit või käsitseda mehhanisme mitme tunni vältel.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ramipriil + hüdroklorotiasiidi ohutusprofiili kuuluvad kõrvaltoimed tekkivad suurenenud diureesist tingitud hüpotensiooni ja/või vedelikuvaeguse kontekstis. Ramipriil võib esile kutsuda püsivat kuiva köha samal ajal kui hüdroklorotiasiid võib halvendada glükoosi, lipiidide ja kusihappe metabolismi. Kahel toimeainel on vastandlikud toimed seerumi kaaliumisisaldusele. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödeem või anafülaktiline reaktsioon, neeru- või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutropeenia/agranulotsütoos.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud alljärgnevalt:

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).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
<u>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)</u>				Mitte-melanoomne nahavähk* (basaalrakk- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)  *Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte- melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
				lõigud 4.4 ja 5.1).
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>		Leukotsüütide arvu langus, erütrotsüütide arvu langus, hemoglobiini langus, hemolüütiline aneemia, trombotsüütide arvu langus		Luuüdi kahjustus, neutropeenia, k.a agranulotsütoos, pantsütopeenia, eosinofiilia Hemo-kontsentratsioon veetustumise kontekstis
<u>Immuunsüsteemi häired</u>				Anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid kas ramipriilile või anafülaktilised reaktsioonid hüdroklorotiasiidile, tuumavastaste antikehade tõus
<u>Endokriinsüsteemi häired</u>				Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>	Suhkurtõve ebapiisav kontroll, glükoositaluvuse langus, vere glükoosisalduse tõus, vere kusihahe-sisalduse tõus, podagra süvenemine, vere kolesterooli- ja/või triglütseriidide-sisalduse tõus hüdroklorotiasiidi tõttu	Anoreksia, söögiisu vähenemine  Vere kaaliumisisalduse langus, janu hüdroklorotiasiidi tõttu	Vere kaaliumi-sisalduse tõus ramipriili tõttu	Vere naatriumisisalduse langus  Glükosuuria, metaboolne alkaloos, hüpokloreemia, hüpomagneseemia, hüperkaltseemia, dehüdratatsioon hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		Depressiivne meeleolu, apaatia, ärevus, närvilisus, unehäired k.a somnolentsus		Segasusseisund, rahutus, tähelepanuhäire
<u>Närvisüsteemi häired</u>	Peavalu, pearinglus	Vertigo, paresteesia, treemor, tasakaaluhäire, põletustunne, düsgeusia, ageusia		Tserebraalne isheemia k.a isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse langus, parosmia
<u>Silma kahjustused</u>		Nägemishäired, k.a hägune nägemine, konjunktiviit		Ksantopsia, pisaraerituse vähenemine hüdroklorotiasiidi

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
				tõttu, sekundaarne äge suletudnurga glaukoom ja/või äge müopia hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Tinnitus		Kuulmise kahjustus
<u>Südame häired</u>		Müokardi isheemia k.a stenokardia, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne turse		Müokardi infarkt
<u>Vaskulaarsed häired</u>		Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, süngoop, nahaõhetus		Tromboos raske veetustumise kontekstis, vaskulaarne stenoos, hüpoperfusioon, Raynaud' sündroom, vaskuliit
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	Ebaproduktiivne ärritusköha, bronhiit	Sinusiit, düspnoe, nasaalne turse		Bronhospasm, k.a astma süvenemine  Allergiline alveoliit, mittekardiogeenne kopsuödeem hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Seedetrakti häired</u>		Gastrointestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, gastriit, iiveldus, kõhukinnisus  Gingiviit hüdroklorotiasiidi tõttu	Oksendamine, aftiline stomatiit, glossiit, diarröa, ülakõhuvalu, suukuivus	Pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), pankrease ensüümide aktiivsuse tõus, peensoole angioödeem  Sialoadeniit hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>		Kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (fataalne lõpe on olnud väga erandlik), maksaensüümide ja/või konjugeeritud bilirubiini tõus  Kalkuloosne koletsüstiit hüdroklorotiasiidi		Äge maksapuudulikkus, kolestaatiline ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus

	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
		tõttu		
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; psoriasiformne dermatiit, hüperhidroos, lööve, eriti makulopapulaarne, sügelus, alopeetsia		Toksiline epidermolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi süvenemine, eksfoliatiivne dermatiit, fotosensitiivsuse reaktsioon, onühhoolüüs, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, urtikaaria  Süsteemne erütematoosne luupus hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>		Müalgia		Artralgia, lihasspasmid  Lihasnõrkus, lihaskeleti jäikus, tetaania hüdro-klorotiasiidi tõttu
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>		Neerukahjustus k.a äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, vere uureasisalduse tõus, vere kreatiniini-sisalduse tõus		Eelneva proteiinuuria halvenemine  Interstitsiaalne nefriit hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u>		Mööduv erektilne impotentsus		Libiido langus, günekomastia
<u>Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid</u>	Väsimus, asteenia	Valu rindkeres, pürektsia		

#### 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

AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomite hulka kuuluvad ülemäärane perifeerne vasodilatatsioon (väljendunud hüpotensioon, šokk), bradükardia, elektrolüütide häired ja neerupuudulikkus, südame rütmihäired, teadvusehäire sh kooma, tserebraalse geneesiga tõmblused, parees ja paralüütiline iileus. Eelsoodumusega patsientidel (nt prostata hüperplaasia) võib hüdroklorotiasiidi üleannustamine esile kutsuda ägeda kusepeetuse.

### Ravi

Patsienti peab hoolikalt jälgima ning ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Soovituslike meetmete hulka kuuluvad esmane detoksifikatsioon (maoloputus, adsorbentide manustamine) ja hemodünaamika stabiilsuse taastamisele suunatud abinõud, kaasa arvatud alfa 1 adrenergiliste agonistide või angiotensiin II (angiotensinamiid) manustamine. Ramipriilaat, ramipriili aktiivne metaboliit, eraldub üldtsirkulatsioonist hemodialüüsi teel halvasti.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja diureetikumid, ramipriil ja diureetikumid. ATC-kood: C09BA05.

### Toimemehhanism

#### Ramipriil

Ramipriilaat, eelravim ramipriili aktiivne metaboliit, pärsib ensüüm dipeptidüülkabsüpeptidaas I (sünonüümid: angiotensiini konverteeriv ensüüm, kininaas II). See ensüüm katalüüsib plasmas ja kudedes angiotensiin I muutumist aktiivseks vasokonstriksiooni põhjustavaks aineks angiotensiin II ning samuti aktiivse vasodilataatori bradükiniini lõhustamist. Vähenenud angiotensiin II teke ja bradükiniini lõhustumise pärssimine põhjustavad vasodilatatsiooni.

Kuna angiotensiin II stimuleerib ka aldosterooni vabanemist, põhjustab ramipriilaat aldosterooni sekretsiooni vähenemist. Ravivastus monoterapiale AKE inhibiitoriga oli madalam mustanahalistel (afro-ameerika) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt madala reniinitasemega hüpertensiivne populatsioon) kui mittemustanahalistel patsientidel.

#### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivne toime ei ole lõplikult selge. Need pärsivad naatriumi ja kloriidi tagasiimendumist distaalsetes neerutoruketes. Nende ionide suurenenud eritumisega neerude kaudu kaasneb uriini hulga suurenemine (vee osmootse sidumise tõttu). Kaaliumi ja magneesiumi eritumine tõuseb, kusihappe eritumine langeb. Hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivse toime võimalikud mehhanismid võivad olla: soolade tasakaalu muutused, ekstratsellulaarse vedelikuhulga ja vereplasma mahu vähenemine, neerude vaskulaarse vastupanu vähenemine ning vähenenud vastus norepinefriinile ja angiotensiin II.

### Farmakodünaamilised toimed

#### Ramipriil

Ramipriili manustamine põhjustab perifeerse arteriaalse resistentsuse vähenemist. Üldiselt neerude plasmaperfusioon ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus oluliselt ei muutu. Ramipriili manustamisel kõrgvererõhutõvega patsientidele alaneb vererõhk nii pikali- kui püstiasendis ilma südame löögisageduse kompensatoorse suurenemiseta. Enamusel patsientidest saabub ühekordse annuse antihüpertensiivne toime 1...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Ühekordse annuse maksimaalne efekt saavutatakse tavaliselt 3...6 tundi pärast suukaudset manustamist. Ühekordse annuse antihüpertensiivne toime kestab tavaliselt 24 tundi.

Maksimaalne antihüpertensiivne toime kestva ravi korral ramipriiliga ilmneb üldjuhul 3...4 nädala pärast. On näidatud, et antihüpertensiivne toime püsib pikaajalise ravi korral, mis kestab 2 aastat. Ramipriili manustamise järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina kiiret ja ülemäärast vererõhu tõusu.

#### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi toimel tekib diurees 2 tunni jooksul ja maksimaalne efekt saabub ligikaudu 4 tunniga; toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Antihüpertensiivne toime algab 3...4 päeva pärast ja kestab kuni üks nädal pärast ravi lõpetamist. Vererõhku langetava toimega kaasneb filtreeritava fraktsiooni, renaalse vaskulaarse vastupanu ja plasma reniiniaktiivsuse kerge langus.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Ramipriil-hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes saavutati suurem vererõhu langus, kui kummagi toimeaine manustamisel üksikravimina. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokaadi kaudu kaldub ramipriili ja hüdroklorotiasiidi koosmanustamine vähendama nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu. AKE inhibiitori kombinatsioon tiasiiddiureetikumiga annab sünergistliku efekti ja vähendab samuti ainult diureetikumi poolt põhjustatud hüpokaleemia ohtu.

##### Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad:

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 AKE-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 monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, 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.

##### Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus  $\geq 50\ 000$  mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuvat

seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Ramipriil

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub ramipriil seedetraktist kiiresti: maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1 tunni jooksul. Uriiniga erituva koguse mõõtmise alusel imendub vähemalt 56% ja seedetraktis olev toit seda oluliselt ei mõjuta. Pärast 2,5 mg ja 5 mg ramipriili suukaudset manustamist on aktiivse metaboliidi, ramiprilaadi biosaadavus 45%.

Ramipriili ainsa aktiivse metaboliidi, ramiprilaadi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 2...4 tundi pärast ramipriili võtmist. Ramipriili tavaliste annuste manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse ramiprilaadi püüasakaalu kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu neljandal ravipäeval.

#### Jaotumine

Ramipriili seonduvus vereplasma valkudega on ligikaudu 73% ja ramiprilaadil ligikaudu 56%.

#### Biotransformatsioon

Ramipriil metaboliseerub peaaegu täielikult ramiprilaadiks, diketopiperasiinestriks, diketopiperasiinhappeks ning ramipriili ja ramiprilaadi glükuroniidideks.

#### Eritumine

Metaboliitide eritumine on peamiselt renaalne. Ramiprilaadi plasmakontsentratsioonid vähenevad polüfaasiliselt. Aeglase dissotsiatsiooni tõttu tugevast küllastunud sidemest AKE-ga on ramiprilaadi väga madala plasmakontsentratsiooniga terminaalne eliminatsiooni faas pikenenud. Pärast ramipriili korduvat manustamist üks kord ööpäevas on ramiprilaadi kontsentratsioonide efektiivne poolväärtusaeg 5...10 mg annuste korral 13...17 tundi ja 1,25...2,5 mg annuste korral pikem. Erinevus tuleneb ensüümi küllastusvõimest ramiprilaadi sidumisel. Pärast ramipriili ühekordse annuse manustamist jäid ramipriili ja selle metaboliidi kontsentratsioon rinnapiimas allapoole mõõdetavat taset. Korduva manustamise efekt ei ole teada.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Ramiprilaadi renaalne eritumine on kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel vähenenud ja ramiprilaadi renaalne kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Selle tulemuseks on ramiprilaadi kontsentratsiooni tõus vereplasmas, mis langeb aeglasemalt kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel oli hepaatiliste esteraaside vähenenud aktiivsuse tõttu ramipriili metabolism ramiprilaadiks aeglustunud ja ramipriili tase vereplasmas kõrgem. Ramiprilaadi maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas nendel patsientidel ei erine siiski normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatust.

### Hüdroklorotiasiid

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub seedetraktist ligikaudu 70% hüdroklorotiasiidist. Hüdroklorotiasiidi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse vahemikus 1,5...5 tundi.

### Jaotumine

40% hüdroklorotiasiidist seondub vereplasma valkudega.

### Biotransformatsioon

Tähtsusetu osa hüdroklorotiasiidist metaboliseerub maksas.

### Eritumine

Hüdroklorotiasiid elimineeritakse peaaegu täielikult (> 95%) muutumatul kujul neerude kaudu; 50%...70% ühekordsest suukaudsest annusest eritub 24 tunniga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...6 tundi.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on hüdroklorotiasiidi renaalne eritumine vähenenud ja hüdroklorotiasiidi renaalne kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Selle tulemuseks on hüdroklorotiasiidi kontsentratsiooni tõus vereplasmas, mis langeb aeglasemalt kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Maksatsirroosiga patsientidel ei ole hüdroklorotiasiidi farmakokineetika oluliselt muutunud. Hüdroklorotiasiidi farmakokineetikat ei ole uuritud südamepuudulikkusega patsientidel.

### Ramipriil ja hüdroklorotiasiid

Ramipriili ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta nende biosaadavust. Kombinatsioonravim tuleb lugeda identseks üksiktoimeaineid sisaldavate ravimitega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ramipriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonil ei ole akuutset toksilisust rottidele ja hiirtele kuni annuseni 10000 mg/kg. Rottidel ja ahvidel teostatud korduvmanustamise toksilisuse uuringutes ilmnesid ainult elektrolüütide tasakaalu häired.

Kombinatsiooni mutageensus- ja kartsinogeensusuuringuid ei ole tehtud, sest üksikkomponentide uuringutes riski ei täheldatud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel ilmnes, et kombinatsioon on veidi toksilisem kui kumbki üksikkomponent eraldi, kuid üheski uuringus ei täheldatud kombinatsiooni teratogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Hüpromelloos  
Eelželatiniseeritud maisitärklis  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumstearüülfumaraat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.



#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

2,5 mg/12,5 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60 98, 99, 100, 300, 320 tabletti PVC/Al blisterpakendis.

5 mg/25 mg: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300, 320 tabletti PVC/Al blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Pärnu mnt. 139 E/2  
11317 Tallinn  
Eesti

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

Cardace Comp: 142596  
Cardace Plus: 424303

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

Cardace Comp:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.08.1996  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012  
Cardace Plus:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.07.2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2019