

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cardace Forte, 10 mg/12,5 mg tabletid

Cardace Forte, 10 mg/25 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg/12,5 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg ramipriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

10 mg/25 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg ramipriili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Ramiprilum, hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

10 mg/12,5 mg tablett

Oranž, mõlemalt küljelt lame, piklik tablett mõõtudega 8 mm x 4,4 mm, märgistusega „42/AV“ ühel küljel ja poolitusjoonega mõlemal küljel. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

10 mg/25 mg tablett

Roosa, mõlemalt küljelt lame, piklik tablett mõõtudega 10 mm x 5,6 mm, märgistusega „39/AV“ ühel küljel ja poolitusjoonega mõlemal küljel. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel ramipriili ja hüdroklorotiasiidi samade annuste koosmanustamine tagab piisava vererõhu languse.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Cardace Forte't soovitatakse võtta üks kord ööpäevas, iga päev samal ajal, tavaliselt hommikul.

Cardace Forte't võib võtta enne sööki, söögi ajal või pärast seda, sest toit ei mõjuta ravimi biosaadavust (vt lõik 5.2).

Cardace Forte 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.

Cardace Forte 10 mg/12,5 mg tablette ja Cardace Forte 10 mg/25 mg tablette tuleb manustada ühe tabletina üks kord ööpäevas. 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 Forte'ga.

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 neerukahjustus.

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

Keskmise raskusega neerukahjustus.

Patsiente kreatiniini kliirensiga 30...60 ml/min peab ravima ramipriili ja hüdroklorotiasiidi madalaima fikseeritud annuste kombinatsiooniga pärast eelnevat ravi ainult ramipriiliga. Maksimaalne lubatud annus on 5 mg ramipriili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi ööpäevas, mistõttu Cardace Forte 10 mg/12,5 mg tablette või Cardace Forte 10 mg/25 mg tablette ei tohi kasutada keskmise raskusega neerukahjustusega patsientide raviks.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge või keskmise raskusega maksakahjustus.

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib alustada ravi ainult hoolika meditsiinilise järelvalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg ramipriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi, mistõttu kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientide raviks ei tohi kasutada suuri annuseid, sh Cardace Forte 10 mg/12,5 mg tablette või Cardace Forte 10 mg/25 mg tablette.

Raske maksakahjustus.

Raske maksakahjustuse korral on Cardace Forte 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 Forte't 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 tiasiiddiureetikumide, sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Varasem angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRA-dega).
- Samaaegne kasutamine sakubitriil/valsartaani raviga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Ekstrakorporeaalsed ravimeetodid, milles veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Neeruarteri oluline bilateraalne 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 kliirens alla 30 ml/min dialüüsravi mittesaavatel patsientidel, vt lõik 4.2).
- Kliiniliselt olulised elektrolüütide häired, mis võivad süveneda ravi korral Cardace Forte'ga (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Hepaatiline entsefalopaatia.
- Cardace Forte 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 ravi jätkamine AKE inhibiitori/AIIRA-ga on hädavajalik. 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 oluline aktiveerumine on ootuspärane ja meditsiiniline järelvalve koos vererõhu jälgimisega vajalik nt alljärgnevatel juhtudel:
    - raske hüpertensiooniga patsiendid,
    - südame dekomenseeritud 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 dehüdratsiooni, 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 diureetikumidega, 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 ilmnedu toimeaine kumulatiivsed mõjud. Kui avaldub progresseeruv neerukahjustus, mis nähtub mittevalgulise lämmastiku tõusuna, on vajalik ravi hoolikas ümberhindamine, kaaludes diureetilise ravi lõpetamist (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

#### Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu iga diureetilise 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 kaasnedu 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 hüpomagneesemiat.

#### Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoritega, sh Cardace Forte'ga 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 ravimeid, mis võivad põhjustada angioödeemi nagu mTOR'i (*mammalian target of rapamycin*, imetajate rapamütsiinimärklaud) inhibiitorid (nt temsiroliimus, everoliimus, siroliimus), vildagliptiin või neprilüsiini (NEP) inhibiitorid (nt ratsekadotriil). Ramipriili kombinatsioon sakubitriil/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Angioödeemi korral tuleb ravi Cardace Forte'ga 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 Forte'ga, 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 Forte'ga.

### 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 erütematoosne luupus 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 teket sagedamini mustanahalistel kui heleda nahavärviga patsientidel.

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

### Sportlased

Hüdroklorotiasiid võib anda positiivse tulemuse antidopingu proovis.

### Metaboolsed ja endokriinsed häired

Ravi tiasiidiga võib kahjustada glükoositaluvust. Diabeetikutel võib osutada vajalikuks insuliini või suukaudsete suhkurtõveravimite annuse kohandamine. Latentne suhkurtõbi võib manifesteeruda ravi ajal tiasiidiga.

Tiasiiddiureetikumide manustamisega 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 erütematoosse luupuse 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 soovutama 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 sakubitriil/valsartaaniga on vastunäidustatud, sest see suurendab angioödeemi tekkeriski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi ramipriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast sakubitriil/valsartaani viimase annuse võtmist. Sakubitriil/valsartaani kasutamist ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast Cardace Forte viimase annuse võtmist.

Ekstrakorporealsed 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, on vastunäidustatud raske anafülaktoitse reaktsiooni suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3). Kui selline ravi osutub vajalikuks, peab kaaluma teist tüüpi dialüüsimembraani 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 sulfametoksasooliga, 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 võimendumine on ootuspärane (vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

*Vasopressoorset sümptomimeetikumid ja teised ained, mis võivad vähendada ramipriili antihüpertensiivset toimet (epinefriin):* soovitatav on jälgida vererõhku. Hüdroklorotiasiid võib vähendada vasopressoorsete sümptomimeetikumide toimet.

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

*Liitiumisoolad:* AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist, mistõttu liitiumi toksilisus võib suureneeda. Peab jälgima liitiumi taset. Samaaegne ravi tiasiiddiureetikumiga võib suurendada liitiumi toksilisuse ohtu ja võimendada AKE inhibiitoritest tingitud liitiumi toksilisuse suurenemist. Seetõttu ei soovitata samaaegset ravi ramipriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ning 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 (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape:* Cardace Forte antihüpertensiivse toime langus on ootuspärane. Samaaegne ravi AKE inhibiitorite ja MSPVA-dega võib suurendada neerufunktsiooni halvenemist ja 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.

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

*Metüüldopa:* võimalik hemolüüs.

*Kolestüramiin või teised suu kaudu manustatvad 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 hüdroklorotiasiid, põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb ägeda neerukahjustuse oht, eriti 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).

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

*Sakubitriil/valsartaan*

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine sakubitriil/valsartaaniga on vastunäidustatud, sest see suurendab angioödeemi tekkeriski.

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

### Rasedus

Cardace Forte't 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 teratogeensusohu 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 ohtusprofiil on teada, välja arvatud juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitoriga on hädavajalik. 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 lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on manustatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatakse kontrollida koljut ja neerufunktsiooni ultraheliuuringuga. Vastsündinuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, peab hoolega jälgima hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid võib pikaajalisel tarvitamisel raseduse kolmandal trimestril põhjustada fetoplatsetaarset 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 uteroplataarset verevoolu.

### Imetamine

Cardace Forte 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 imetamisaegne ohtusprofiil 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 ravi tähtsust emale.



#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime suhtes ei ole läbi viidud. 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

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Ramipriil + hüdroklorotiasiidi ohutusprofili kuuluvad kõrvaltoimed tekivad suurenenud diureesist tingitud hüpotensiooni ja/või vedelikuvaeguse kontekstis. Ramipriil võib esile kutsuda püsivat kuiva kõha, 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 esinemissageduse 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.

	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
<u>Hea- pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)</u>				Mitte-melanoomne nahavähk* (basaalrak- 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 lõigud 4.4 ja 5.1).
<u>Vere ja lümfiüsteemi 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

	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
				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 glükoosisisalduse tõus, vere kusi happesalduse tõus, podagra süvenemine, vere kolesterooli- ja/või triglütseriidide-salduse tõus hüdroklorotiasiidi tõttu	Anoreksia, söögiisu vähenemine  Vere kaaliumisisalduse langus, janu hüdroklorotiasiidi tõttu	Vere kaaliumisisalduse 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 tõttu, äge sekundaarne suletudnurga glaukoom ja/või äge müoopia hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Tinnitus		Kuulmise kahjustus
<u>Südame häired</u>		Müokardi isheemia k.a stenokardia, tahhükardia, arütmia,		Müokardi infarkt

	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
		palpitatsioonid, perifeerne turse		
<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>	Mitte-produktiivne ärritusköha, bronhiit	Sinusiit, düspnoe, ninakinnisus		Bronhospasm, k.a astma süvenemine  Allergiline alveoliit, mittekardiogeenne kopsuödeem hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Seedetrakti häired</u>		Gastro-intestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavus-tunne 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 tõttu		Äge maksapuudulikkus, kolestaatiline ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; psoriasiformne dermatiit, hüperhidroos, lööve, eriti makulo-		Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi süvenemine, eksfoliatiivne dermatiit, fotosensitisatsiooni-reaktsioon, onühhholüüs, pemfigoidne või

	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
		papulaarne, sügelus, alopeetsia		lihhenoidne eksanteem või enanteem, urtikaaria  Süsteemne erütematoosne luupus hüdroklorotiasiidi tõttu
<i><u>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u></i>		Müalgia		Artralgia, lihasspasmid  Lihasnõrkus, lihaskeleti jäikus, tetaania hüdroklorotiasiidi tõttu
<i><u>Neerude ja kuseteede häired</u></i>		Neerukahjustus k.a äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, vere ureasisalduse tõus, vere kreatiniini-sisalduse tõus		Olemasoleva proteiinuuria halvenemine  Interstitsiaalne nefriit hüdroklorotiasiidi tõttu
<i><u>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u></i>		Mööduv erektilne impotentsus		Libiido langus, günekomastia
<i><u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u></i>	Väsimus, astenia	Valu rindkeres, püreksia		

#### 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, neerupuudulikkus, südamerütmihäired, teadvusehäire sh kooma, tserebraalse geneesiga tõmblused, parees ja paralüütiline iileus. Eelsoodumusega patsientidel (nt eesnäärme suurenemine) 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, k.a alfa-1-adrenergiliste agonistide või angiotensiin II (angiotensiinamiid) manustamine. Ramipriil, ramipriili aktiivne metaboliit, eraldub üldtsirkulatsioonist hemodialüüsi teel halvasti.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

##### *Ramipriil*

Ramipriilaat, eelravim ramipriili aktiivne metaboliit, pärsib ensüüm dipeptidüülkaboksüpeptidaas 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 lõhustamise pärssimine põhjustavad vasodilatatsiooni.

Kuna angiotensiin II stimuleerib ka aldosterooni vabanemist, põhjustab ramipriilaat aldosterooni sekretsiooni vähenemist. Ravivastus monoteraapiale AKE inhibiitoriga oli madalam mustanahalistel (afroameerika) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt madala reniinitasemega hüpertensiivne populatsioon) kui heleda nahavärviga 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, kusihae eritumine langeb. Hüdroklorotiasidi 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.

Enamikul 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*

Hüdroklorotiasidi toimele 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, renalse vaskulaarse vastupanu ja plasma reniiniaktiivsuse kerge langus.

##### *Ramipriil-hüdroklorotiasidi samaaegne manustamine*

Kliinilistes uuringutes saavutati suurem vererõhu langus, kui kummagi toimeaine manustamisel üksikravimina. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokaadi kaudu kaldub ramipriili ja hüdroklorotiasidi koosmanustamine vähendama nende diureetikumidega seotud kaaliumikadu.

AKE inhibiitori kombinatsioon tiasiiddiureetikumiga annab sünergistliku efekti ja vähendab samuti ainult diureetikumi poolt põhjustatud hüpokaleemia ohtu.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Kerge kuni keskmise raskusega hüpertooniatõbi*

Cardace Forte efektiivsust näitasid kaks uuringut, millesse kaasati kerge kuni keskmise raskusega hüpertooniatõvega (essentsiaalne hüpertensioon) patsiente. Esimene uuring (534 patsiendiga) oli annusvahemiku uuring, milles võrreldi ramipriili (2,5 mg kuni 10 mg) ja hüdroklorotiasiidi (12,5 mg või 25 mg), manustatuna eraldi või kombinatsioonis. Ravi kestis kuus nädalat, millele eelnes 2...4-nädalane kaasamisfaas (*run-in*) platseeboga. Efektiivsust hinnati vererõhu languse alusel pikali- ja püstiasendis alates platseeboga kaasamisfaasi lõpust kuni uuringu lõpuni (viimane vererõhu mõõtmine igal patsiendil). Ramipriili efektiivseks antihüpertensiivseks annuseks osutus kümme (10) mg. Kombinatsioonravi ramipriili ja hüdroklorotiasiidiga langetas vererõhku märksa enam kui monoterapia ramipriiliga või hüdroklorotiasiidiga ( $p < 0,05$  enamike võrdluste puhul); 10 mg ramipriili oli kombinatsioonis 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidiga efektiivsem kui üksikravimina manustamisel. Suurimad keskmised süstoolse ja diastoolse vererõhu langused saavutati 5 mg või 10 mg ramipriili manustamisel kombinatsioonis 12,5 mg või 25 mg hüdroklorotiasiidiga. Teine uuring (192 patsienti) oli topeltpime, randomiseeritud, paralleelgruppidega uuring, milles 4-nädalasele kaasamisfaasile platseeboga järgnes 12 nädalat aktiivravi. Aktiivravi esimese 6 nädala vältel manustati patsientidele monoterapiana kas 10 mg ramipriili või 50 mg hüdroklorotiasiidi. Efektiivsust hinnati süstoolse ja diastoolse vererõhu alusel pikali- ja püstiasendis. Ravivastus oli määratletud diastoolse vererõhu väärtusena  $\leq 90$  mmHg pikali- ja püstiasendis esimese, monoterapiafaasi lõpus. Aktiivravi teises faasis manustati esimese 6-kuulise monoterapia faasi lõpuks ravivastuseta jäänud patsientidele 10 mg ramipriili ja 50 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni. Esimese 6-nädalase monoterapiafaasi lõpuks oli süstoolse vererõhu keskmine langus pikaliasendis 50 mg hüdroklorotiasiidi rühmas 15,5 mmHg ja 10 mg ramipriili rühmas 11,1 mmHg ning püstiasendis vastavalt 14,5 mmHg ja 8,4 mmHg. Diastoolse vererõhu keskmine langus pikaliasendis oli 50 mg hüdroklorotiasiidi rühmas 10,7 mmHg ja 10 mg ramipriili rühmas 9,0 mmHg ning püstiasendis vastavalt 11,3 mmHg ja 7,9 mmHg. Ravivastuse määr oli 6 nädala pärast 50 mg hüdroklorotiasiidi rühmas 52,1% ja 10 mg ramipriili rühmas 37,7% (Fisher'i täppistest,  $p=0,061$ ). 6-nädalase monoterapiafaasi lõpuks 10 mg ramipriiliga ravivastuseta jäänud 49-st patsiendist saavutati 50 mg hüdroklorotiasiidi lisamisega nimetatud ramipriili annusele ravivastus 21 patsiendil (42,9%). Samamoodi saadi ravivastus 10 mg ramipriili lisamisega 50 mg hüdroklorotiasiidile 13 patsiendil (37,1%) neist 35-st patsiendist, kellel ei saavutatud ravivastust hüdroklorotiasiidi nimetatud annusega 6-nädalase monoterapiafaasi lõpuks.

#### *HOPE uuring*

Lisaks antihüpertensiivsele toimele avaldab 10 mg ramipriili soodsat kardiovaskulaarset ja renaalset protektiivset toimet, mis on sõltumatud vererõhu langusest.

Platseebokontrolliga preventsiouuringus (HOPE) lisati ramipriil standardravile enam kui 9200 patsiendil. Uuringusse kaasati patsiente, kellel oli kõrge risk südame-veresoonkonna haiguse tekkeks seoses eelneva aterotrombootilise südame-veresoonkonna haigusega (varasem pärgarterite haigus, insult või perifeersetes arterites haigus) või suhkurtõve ja vähemalt ühe täiendava riskifaktoriga (dokumenteeritud mikroalbuminuuria, hüpertensioon, kõrge üldkolesterool, madal HDL-kolesterool või suitsetamine).

Uuring näitas, et ramipriil vähendab statistiliselt olulisel määral müokardi infarkte, suuremust südame-veresoonkonnaga seotud põhjustel ja insulde, eraldivõetuna ja kombineeritult (esmane kombineeritud tulemusnäitaja).

### **HOPE-uuringu peamised tulemused**

	Ramipriil	Platseebo	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
	%	%		
<b>Kõik patsiendid</b>	<b>n=4645</b>	<b>n=4652</b>		

<b>Esmane kombineeritud tulemusnäitaja</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70...0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Müokardi infarkt</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70...0,90)	<0,001
<i>Surm südame-veresoonkonnaga seotud põhjusel</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64...0,87)	<0,001
<i>Insult</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56...0,84)	<0,001
<b>Teised tulemusnäitajad</b>				
<i>Surm mistahes põhjusel</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75...0,95)	0,005
<i>Revaskularisatsiooni vajadus</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77...0,94)	0,002
<i>Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87...1,10)	mitteoluline
<i>Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70...1,10)	0,25
<i>Suhkurtõve tüsistused</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72...0,98)	0,03

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

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist 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, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

#### 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 basaalkartsinoomi 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 basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi 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 sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ( $\sim 25\ 000$  mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ( $\sim 100\ 000$  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 püsitasakaalu 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 terminaalsete eliminatsioonide 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. Hüdroklorotiasidi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse vahemikus 1,5...5 tundi.

### Jaotumine

40% hüdroklorotiasiidist seondub vereplasma valkudega.

### Biotransformatsioon

Tähtsusetu osa hüdroklorotiasiidist metaboliseerub maksas.

### Eritumine

Hüdroklorotiasiid eritub 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 rottide ja küülikutega 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**

#### 10 mg/12,5 mg tabletid

Hüpromelloos

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Naatriumstearüülfumaraat

#### 10 mg/25 mg tabletid

Hüpromelloos

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Punane raudoksiid (E172)

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**

Valge läbipaistmatu PVC/Al blisterpakend, milles 7, 10 või 14 tabletti.

Pakendi suurused:

10 mg/12,5 mg tabletid: 10, 14, 28, 30, 56, 60 ja 100 tabletti.

10 mg/25 mg tabletid: 10, 14, 28, 30, 56, 60 ja 100 tabletti.

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 NUMBRID**

10 mg/12,5 mg: 799112

10 mg/25 mg: 799012

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.10.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.09.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2019