

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg, 2,5 mg/12,5 mg tabletid  
Ampril HD 5 mg/25 mg, 5 mg/25 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg, tabletid  
Üks tablett sisaldab 2,5 mg ramipriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Ampril HD 5 mg/25 mg, tabletid  
Üks tablett sisaldab 5 mg ramipriili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Ramiprilum, hydrochlorothiazidum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg, tabletid  
Üks tablett sisaldab 61,28 mg laktoosi.

Ampril HD 5 mg/25 mg, tabletid  
Üks tablett sisaldab 122,56 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg, tabletid: valged kuni valkjad kapslikujulised katmata lamedad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märged „12.5“. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Ampril HD 5 mg/25 mg, tabletid: valged kuni valkjad kapslikujulised katmata lamedad tabletid, mille ühel küljel on sälk ja märged „25“. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### 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.

### Erirühmad

#### *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 Ampril HL'i või Ampril HD'ga. Kui diureetikumi manustamise lõpetamine ei ole võimalik, siis on soovitatav ravi alustada väikseima võimaliku ramipriili annusega (1,25 mg ööpäevas) eraldi tablettidega. On soovitatav, et järgneval üleminekul kombineeritud tabletile ei ületaks ööpäevane algannus 2,5 mg ramipriili/12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) on Ampril HL või Ampril HD 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 Ampril HL'i või Ampril HD'ga ainult hoolika meditsiinilise järelvalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg ramipriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi. Raske maksakahjustuse korral on Ampril HL või Ampril HD vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Eakad patsiendid*

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

#### *Lapsed*

Ampril HL'i või Ampril HD'd ei soovitata kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks, sest ohutuse ja efektiivsuse kohta ei ole piisavalt andmeid.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Ampril HL'i või Ampril HD tablette on soovitatav võtta üks kord ööpäevas, iga päev samal ajal, tavaliselt hommikuti.

Ampril HL'i või Ampril HD'd võib võtta enne sööki, söögi ajal või pärast sööki, kuna toit ei mõjuta ravimi biosaadavust (vt lõik 5.2).

Ampril HL või Ampril HD tuleb alla neelata koos vedelikuga. Tablette ei tohi närida ega purustada.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite suhtes, hüdroklorotiasiidi, teiste tiasiiddiureetikumide, sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Varasem angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRA-dega).
- 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 neerufunktsiooni kahjustus kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min dialüüsravi mittesaavatel patsientidel.
- Kliiniliselt olulised elektrolüütide häired, mis võivad süveneda ravi korral Ampril HL'i või Ampril HD'ga (vt lõik 4.4).
- Raske maksafunktsiooni kahjustus, hepaatiline entsefalopaatia.
- 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).
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Ampril HL või Ampril HD'ga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Eriühmad

Rasedus: raseduse ajal ei tohi alustada ravi ACE 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 ACE inhibiitori/AIIRA-ga. Raseduse diagnoosimisel peab ravi ACE 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 ACE pärssimise tõttu, eriti kui ACE inhibiitorit või kaasuvat diureetikumi manustatakse või annust suurendatakse esimest korda. Reniin-angiotensiin-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 patsiendid),
- maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid,
- suuremahulise kirurgia või anesteesia korral ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni.

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

##### Kirurgia

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

##### 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 sisaldust vereplasmas.

- *Eakad patsiendid*  
Vt lõik 4.2.

- *Maksahaigusega patsiendid*  
Ravist diureetikumide sh hüdroklorotiasiidiga tingitud elektrolüütide häired võivad maksahaigusega patsientidel põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat.

#### 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 renovaskulaarse haiguse korral, sealhulgas patsientidel, kellel on hemodünaamiliselt oluline ühepoolne neeruarteri stenoos.

#### 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 sobivate intervallidega perioodiliselt määrama elektrolüütide sisaldust seerumis. Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedelike või elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Ehkki tiasiiddiureetikumide 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 kaaliumi sisaldust peab esimest korda mõõtma esimesel nädalal pärast ravi alustamist. Madala kaaliumi sisalduse korral on vajalik korrigeerimine. Võib tekkida lahjendushüponatreemia. Naatriumi sisalduse langus võib algul olla asümptomaatiline ja seetõttu on oluline regulaarne kontroll. Eakatel ja tsirroosiga patsientidel on vajalik sagedasem kontroll. On teada, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneeseemiat.

#### Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Mõnedel AKE inhibiitoritega, sh Ampril HL'i või Ampril HD'ga ravitaval patsientidel on täheldatud hüperkaleemiat. Hüperkaleemia tekke oht on neerupuudulikkusega, eakatel (> 70-aastased), kontrollimatu suhkurtõvega patsientidel, või nendel, kes kasutavad kaaliumisooli, kaaliumi säästvaid diureetikume ja muid vereplasma kaaliumi sisaldust suurendavaid aineid või muid kaaliumi sisaldust suurendavaid toimeaineid (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool), ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid, või seisundid, nagu dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos. AKE inhibiitoreid kasutaval patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust. Kui loetletud ainete samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumi sisaldust (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 sisaldust vereseerumis.

#### Hepaatiline entsefalopaatia

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

#### Hüperkaltsseemia

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

#### Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitoritega, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on teatatud angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8).

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast ramipriili/hüdroklorotiasiid annust. Ravi ramipriili/hüdroklorotiasiidiga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Angioödeemi korral tuleb ravi Ampril HL'i või Ampril HD'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 Ampril HL'i või Ampril HD'ga ravitavatel patsientidel on teatatud intestinaalse angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Need patsiendid kaebasid kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamise või ilma). Intestinaalse angioödeemi sümptomid on pärast AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamist möödunud.

#### 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 Ampril HL'i või Ampril HD'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).

#### Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomitest võivad esineda äge nägemisteravuse langus või valu silmas, mis tüüpiliselt algavad ravi alustamise järgselt esimeste tundide kuni nädalate jooksul. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib lõppeda püsiva nägemise kaotusega. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kui silmasisene rõhk ei alane, tuleb kaaluda kohest meditsiinilist või kirurgilist sekkumist. Ägeda suletudnurga glaukoomi tekke riskifaktorite hulka võivad kuuluda sulfoonamiidi või penitsilliini allergia anamneesis.

#### 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 aktiivsusega hüpertensiooni suuremast esinemissagedusest mustanahalises populatsioonis.

#### Sportlased

Hüdroklorotiasiid võib anda dopinguproovis positiivse tulemuse.

#### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Ravi tiasiidiga võib kahjustada glükoositaluvust. Diabeetilistel patsientidel võib osutada vajalikuks insuliini või suukaudsete hüpopglükeemiliste 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 ACE inhibiitorite kasutamisega. Köha on iseloomulikult mitteproduktiivne, püsiv ja taandub pärast ravi katkestamist. ACE inhibiitorist tingitud köha peab arvestama köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

#### Muud

Tundlikkusreaktsioonid võivad tekkida eelneva bronhiaalastma või allergiaga patsientidel või ilma nendeta.

On teatatud süsteemse eütematoosse luupuse ägenemise või aktiveerumise võimalusest.

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

On tõendeid, et ACE-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 ACE-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.

ACE-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).

Ampril HL ja Ampril HD sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ampril HL ja Ampril HD sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **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 kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni langus (k.a äge neerupuudulikkus), esinemissageduse tõusuga, võrreldes vaid ühe RAAS-ile mõjuva ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Vastunäidustatud kombinatsioonid

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ekstrakoroporealsed 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 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 kaaliumi sisaldust suurendavad toimeained (k.a angiotensiin II antagonistid, trimetoprim ning selle fikseeritud annusekombinatsioonid sulfametoksasooliga, takroliimus, tsüklosporiin): kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel ramipriili/hüdroklorotiasiidiga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka ramipriili/hüdroklorotiasiidi manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole ramipriili/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool): samaaegselt ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) saavatel patsientidel on suurem risk hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Antihüpertensiivsed ravimid (nt diureetikumid) ja teised ained, mis võivad alandada vererõhku (nt nitraadid, tritsüklilised antidepressandid, anesteetikumid, akuutne alkoholitarbimine, baklofeen, alfososiin, doksasosiin, prasosiin, tamsulosiin, terasosiin): hüpotensiooniohu võimendumine on ootuspärane (vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

Vasopressiivsed sümpatomimeetikumid ja teised ained (epinefriin), mis võivad vähendada ramipriili antihüpertensiivset toimet: soovitatav on jälgida vererõhku. Lisaks võib hüdroklorotiasiid nõrgendada vasopressiivsete sümpatomimeetikumide toimet.

Allopurinool, immunosuppressandid, 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 suurened. Peab jälgima liitiumi sisaldust. 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 ja liitiumiga.

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ained ja atsetüülsalitsüülhape: Ampril HL'i või Ampril HD antihüpertensiivse toime langus on ootuspärane. Samaaegne ravi AKE inhibiitorite ja MSPVA-dega

võib suurendada neerufunktsiooni halvenemise 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 kaaliumi sisaldust langetavad ained: suurenenud hüpokaleemia oht.

Digitaalsepreparaadid, 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 manustatavad ioonvahetajad: hüdroklorotiasidi imendumine väheneb. Sulfoonamiididureetikume 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 kaltsiumi sisaldust: samaaegsel manustamisel hüdroklorotiasiidiga on ootuspärane kaltsiumi kontsentratsiooni tõus seerumis, mistõttu peab hoolikalt jälgima seerumi kaltsiumi sisaldust.

Karbamasepiin: hüponatreemia oht, tingituna aditiivsest toimest hüdroklorotiasiidiga.

Joodi sisaldavad kontrastained: diureetikumidest, sh hüdroklorotiasiidist 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.

Tsüklosporiin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) või vildagliptiin: patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi mTOR inhibiitorite või vildagliptiiniga, võib olla suurem angioödeemi tekkerisk (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).

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

Ampril HL'i või Ampril HD'd ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4) ja see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

##### Rasedus

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 kasutatud 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).

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal on kogemused vähesed, eriti esimese trimestri jooksul. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Hüdroklorotiasiid võib pikaajalisel manustamisel raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustada loote-platsenta isheemiat ning on risk kasvu pidurdumiseks. Lisaks on teatatud harvadel juhtudel hüpoplükeemia ja trombotsütoopenia esinemisest vastsündinutel, kelle emad on tarvitanud ravimit sünnituseelsel perioodil. Hüdroklorotiasiid võib vähendada plasma mahtu ja emaka ning platsenta verevarustust.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduse ajal essentsiaalse hüpertensiooni puhul, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada muud ravi.

#### Imetamine

Ampril HL või Ampril HD kasutamine imetamise ajal on vastunäidustatud.

Terapeutilistes annustes imetavale emale manustatuna erituvad ramipriil ja hüdroklorotiasiid rinnapiima sellisel määral, mis avaldab toimet imikule. Kuna andmed ramipriili kasutamise kohta imetamisperioodil on ebapiisavad, ei soovitata seda kasutada ning peab eelistama alternatiivseid ravimeid, mille imetamisaegne ohutusprofiil on paremini teada, eriti imetades vastsündinut või enneaegselt sündinut. Hüdroklorotiasiid eritub inimese rinnapiima. Tiasiidide kasutamist imetamise ajal 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**

Ramipriili/hüdroklorotiasiidi tabletid mõjutavad kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

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**

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 kaaliumi sisaldusele. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödeem või anafülaktiline reaktsioon, neeru- või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutropeenia/agranulotsütoos.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud alljärgnevalt:

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )

- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10000$ )
- 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>
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)</i>				Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) <sup>1</sup>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Vere valgeliblede arvu langus, erütrotsüütide arvu langus, hemoglobiini langus, hemolüütiline aneemia, trombotsüütide arvu langus		Luuüdi kahjustus, neutropeenia, k.a agranulotsütoos, pantsütopeenia, eosinofiilia. Hemo-kontsentratsioon veetustumise kontekstis
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				Anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid ramipriilile või anafülaktilised reaktsioonid hüdroklorotiasiidile, antinukleaarsete antikehade tõus
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>				Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Diabeedi ravile allumatus, vähenenud glükoosi tolerants, vere glükoosi sisalduse tõus, kusihaige tõus veres, podagra ägenemine, kolesterooli ja/või triglütseriidide tõus hüdroklorotiasiidi tõttu	Anoreksia, söögiisu vähenemine. Vähenenud kaaliumi sisaldus veres, janu hüdroklorotiasiidi tõttu	Vere kaaliumi sisalduse tõus ramipriili tõttu	Naatriumi sisalduse langus veres. Glükosuuria, metaboolne alkalooos, hüpokloreemia, hüpomagneemia, hüperkaltseemia, dehüdratatsioon hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Meeleolu langus, apaatia, ärevus, närvilisus, unehäired, sh unisus		Segasusseisund, rahutus, tähelepanuhäired

<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus	Vertiigo, paresteesia, treemor, tasakaaluhäire, põletustunne, düsgeusia, ageusia		Tserebraalne isheemia k.a isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse langus, parosmia
<i>Silma kahjustused</i>		Nägemishäired, k.a hägune nägemine, konjunktiviit		Ksantopsia, pisaraerituse vähenemine hüdroklorotiasiidi tõttu, äge suletudnurga glaukoom ja/või äge müopia hüdroklorotiasiidi tõttu, silma soonkesta efusioon hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		Tinnitus		Kuulmise kahjustus
<i>Südame häired</i>		Müokardi isheemia, sh stenokardia, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeersed tursed		Müokardi infarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, minestamine, nahaõhetus		Raskest vedeliku kaotusest põhjustatud tromboos, vaskulaarne stenoos, hüpoperfusioon, Raynaud' tõi, vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Ebaproduktiivne ärritusköha, bronhiit	Sinusiit, düspnoe, ninakinnisus		Bronhospasm, k.a astma süvenemine. Allergiline alveoliit, mittekardiogeenne kopsuödem hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Seedetrakti häired</i>		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 tõus, peensoole angioödem. Sialoadeniit hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Neerukahjustus k.a äge		Olemasoleva proteienuuria

		neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, vere urea sisalduse tõus, vere kreatiniini sisalduse tõus		halvenemine. Interstitsiaalne nefriit hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (väga harva on lõppenud fataalselt), maksaensüümide ja/või konjugeeritud bilirubiini tõus. Kalkuloosne koletsüstiit hüdroklorotiasiidi tõttu		Äge maksapuudulikkus, kolestaatiline ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus
<i>Naha- ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Angioödeem: väga harva võib angioödeemist tingitud hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; psoriasiformne dermatiit, liighigistamine, lööve, eriti makulopapuloosne, pruuritus, alopeetsia		Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi ägenemine, eksfoliatiivne dermatiit, fotosensitiivsed reaktsioonid, onühhholüüs, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, urtikaaria. Süsteemne erütematoosne luupus hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		Müalgia		Artralgia, lihasspasmid. Lihasnõrkus, muskuloskeetaalne kangus, tetaania hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		Mööduv erektsioonihäire, impotentsus		Libiido langus, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus, astenia	Valu rindkeres, püreksia		

<sup>1</sup> Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](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, südamearütmia, teadvuse hägustumine, kaasa arvatud kooma, tserebraalsed krampid, 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 (angiotensinamiidi) 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;  
ATC kood: CO9BA05

#### *Toimemehhanism*

### Ramipriil

Ramipriilaat, eelravim ramipriili aktiivne metaboliit, pärsib ensüümi dipeptidüülkarboksüpeptidaas I (sünonüümid: angiotensiini konverteeriv ensüüm, kininaas II).

See ensüüm katalüüsib plasmas ja kudedes angiotensiin I muutmist aktiivseks vasokonstriksiooni põhjustavaks aineks angiotensiin II-ks 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 monoteeraapiale AKE inhibiitoriga oli madalam mustanahalistel (afro-ameerika) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt madala reniini aktiivsusega hüpertensiivne populatsioon) kui mittemustanahalistel patsientidel.

### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivne toime ei ole lõplikult selge. Need pärsivad naatriumi ja kloriidi tagasiimendumist distaalsetes neerutorukestes. Nende ionide suurenenud eritumisega neerude kaudu kaasneb uriini hulga suurenemine (vee osmootse sidumise tõttu). Kaaliumi ja magneesiumi eritumine tõuseb, kusihaappe 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-le.

#### *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 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 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 reniini aktiivsuse 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 ainult diureetikumi poolt põhjustatud hüpokaleemia ohtu.

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

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *Al*one and *in* combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga 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, 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 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus  $\geq 50\,000$  mg) kohandatud riskisuhe 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 sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud riskisuhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) riskisuhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) riskisuhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Farmakokineetika ja metabolism*

#### 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, ramipriilaadi biosaadavus 45%.

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

##### *Jaotumine*

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

##### *Metabolism*

Ramipriil metaboliseerub peaaegu täielikult ramipriilaadiks, diketopiperasiinestriks, diketopiperasiinhappeks ning ramipriili ja ramipriilaadi glükuroniidideks.

##### *Eritumine*

Metaboliitide eritumine on peamiselt renaalne. Ramipriilaadi plasmakontsentratsioonid vähenevad polüfaasiliselt. Aeglase dissotsiatsiooni tõttu tugevast küllastunud sidemest AKE-ga on ramipriilaadi väga madala plasmakontsentratsiooniga terminaalne eliminatsiooni faas pikenenud.

Pärast ramipriili korduvat manustamist üks kord ööpäevas on ramipriilaadi kontsentratsioonide efektiivne poolväärtusaeg 5...10 mg annuste korral 13...17 tundi ja 1,25...2,5 mg annuste korral pikem. Erinevus tuleneb ensüümi küllastusvõimest ramipriilaadi 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)

Ramipriilaadi renaalne eritumine on kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel vähenenud ja ramipriilaadi renaalne kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Selle tulemuseks on ramipriilaadi 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 ramipriilaadiks aeglustunud ja ramipriili sisaldus vereplasmas kõrgem. Ramipriilaadi maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas nendel patsientidel ei erine siiski normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuid.

#### 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.

### *Metabolism*

Tähtusetu osa hüdroklorotiasiidist metaboliseerub maksas.

### *Eritumine*

Hüdroklorotiasiid elimineeritakse peaaegu täielikult (> 95%) muutumatu 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 ilmned ainult elektrolüütide tasakaalu häired.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumvesinikkarbonaat  
Laktoosmonohüdraat  
Kroskarmelloosnaatrium  
Preželatiniseeritud tärklis  
Naatriumstearüülfumaraat.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.



### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

Blistrid (alumiinium/alumiinium): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 84, 98 ja 100 tabletti.

PP-purk koos niiskust imava aine ja PE-korgiga: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ampril HL 2,5 mg/12,5 mg: 497005

Ampril HD 5 mg/25 mg: 496905

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.03.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2020