

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

Cardace Plus, 5 mg/25 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Üks tablett sisaldab 5 mg ramipriili ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *Ramiprilum, hydrochlorothiazidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

2,5 mg/12,5 mg tablett

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

5 mg/25 mg tablett

Valge või peaaegu valge piklik poolitusjoonega tablett, mille mõlemal küljel on sissepressitud märgistus HNW ja logo. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

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

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

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

Täiskasvanud

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

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

Eripopulatsioonid

Diureetikumidega ravitavad patsiendid

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

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

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

Eakad

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

Lapsed

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite suhtes, hüdroklorotiasiidi, teiste tiasiididureetikumide, sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Varasem angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRA-dega).
- Ekstrakorporealsed ravimeetodid, milles veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral.
- Raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Raske neerukahjustus kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min dialüüsravi mittesaavatel patsientidel.
- Kliiniliselt olulised elektrolüütide häired, mis võivad süveneda ravi korral Cardace Comp'i või Cardace Plus'iga (vt lõik 4.4).

- Raske maksakahjustus.hepaatiline entsefalopaatia.
- Cardace Comp'i ja Cardace Plus'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eripopulatsioonid

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

- *Hüpotensioonist eriti ohustatud patsiendid*
- *Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiendid.*
Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiente ohustab väljendunud vererõhu langus ja neerufunktsiooni halvenemine AKE pärssimise tõttu, eriti kui AKE inhibiitorit või kaasuvat diureetikumi manustatakse või annust suurendatakse esimest korda. Reniin-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),
 - maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid,
 - suuremahulise kirurgia korral või anesteesia korral ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni.

Üldiselt soovitatakse dehüdratatsiooni, hüповoleemia või sooladefitsiidi korrigeerimist enne ravi alustamist (südamepuudulikkusega patsientidel peab sellist korrigeerimist siiski hoolikalt 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 algaasis on vajalik spetsiaalne meditsiiniline järelvalve.
- *Esmase hüperaldosteronism*
Kombinatsioon ramipriil + hüdroklorotiasiid ei ole esmase hüperaldosteronismi valikravi. Kui esmase hüperaldosteronismiga patsiendi raviks kasutatakse ramipriil + hüdroklorotiasiidi, peab hoolikalt jälgima kaaliumi taset vereplasmas.
- *Eakad patsiendid*
Vt lõik 4.2.
- *Maksahaigusega patsiendid*

Ravist diureetikumide, sh hüdroklorotiasiid, 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 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 lõik 4.3).

Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu iga diureetilist ravi saava patsiendi puhul, peab asjakohaste intervallidega perioodiliselt määrama elektrolüütide sisaldust seerumis. Tiasiidid, sh hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedelike või elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Ehkki tiasiididiureetikumide kasutamisega võib 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 korrektsioon.

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

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

Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia

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

Elektrolüütide jälgimine: hüponatreemia

Mõnedel ramipriiliga ravitud patsientidel on täheldatud antidiureetilise hormooni ebaadekvaatse sekretsiooni 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.

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

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

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

Desensitisatsiooniga anafülaktilised reaktsioonid

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

Neutropeenia/agranulotsütoos

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

Äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

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

Etnilised eripärad

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

Sportlased

Hüdroklorotiasiid võib anda positiivse tulemuse antidopingu proovis.

Metaboolsed ja endokriinsed häired

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

Muud

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

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

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

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, raske anafülaktoide reaktsiooni suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3). Kui selline ravi osutub vajalikuks, peab kaaluma teiselaadse membraani või antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaaliumisoolad, hepariin, kaaliumi säästvad diureetikumid ja teised vereplasma kaaliumisisaldust suurendavad toimeained (k.a angiotensiin II antagonistid, trimetoprim, 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).

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

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

Liitiumisoolad: AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist, mistõttu liitiumi toksilisus võib suurened. 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 ja liitiumiga.

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

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

Suukaudsed antikoagulandid: samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidiga võib hüübimisvastane toime langeda.

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

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 manustatavad ioonvahetajad: hüdroklorotiasiid imendumine väheneb. Sulfoonamiiddiureetikume peab võtma vähemalt üks tund enne või neli kuni kuus tundi pärast neid ravimeid.

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

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

Karbamasepiin: hüponatreemia oht, tingituna aditiivsest toimest hüdroklorotiasiidiga.

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

Penitsilliin: hüdroklorotiasiid eritub distaalses neerutorukeses ja vähendab penitsilliini eritumist.

Kiniin: hüdroklorotiasiid vähendab kiniini eritumist.

Hepariin: kaaliumi kontsentratsiooni võimalik tõus vereseerumis.

Vildagliptiin: AKE inhibiitoreid ja vildagliptiini võtvatel patsientidel täheldati angioödeemi esinemissageduse suurenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

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

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

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ramipriil + hüdroklorotiasiid 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 kusiha 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 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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<u>Südame häired</u>		Müokardi isheemia k.a stenokardia, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne turse		Müokardi infarkt
<u>Vere ja lümfisüsteemi</u>		Vere valgeliblede arvu langus,		Luuüdi kahjustus, neutropeenia, k.a

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<u><i>häired</i></u>		erütrotsüütide arvu langus, hemoglobiini langus, hemolüütiline aneemia, trombotsüütide arvu langus		agranulotsütoos, pantsütopeenia, eosinofiilia Hemo-kontsentratsioon veetustumise kontekstis
<u><i>Närvisüsteemi häired</i></u>	Peavalu, pearinglus	Vertigo, paresteesia, treemor, tasakaaluhäire, põletustunne, düsgeusia, ageusia		Tserebraalne isheemia k.a isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse langus, parosmia
<u><i>Silma kahjustused</i></u>		Nägemishäired, k.a hägune nägemine, konjunktiviit		Ksantopsia, pisaraerituse vähenemine hüdroklorotiasiidi tõttu, äge suletudnurga glaukoom hüdroklorotiasiidi tõttu
<u><i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i></u>		Tinnitus		Kuulmise kahjustus
<u><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></u>	Ebaproduktiivne ärritusköha, bronhiit	Sinusiit, düspnoe, nasaalne turse		Bronhospasm, k.a astma süvenemine Allergiline alveoliit, mittekardiogeenne kopsuödeem hüdroklorotiasiidi tõttu
<u><i>Seedetrakti häired</i></u>		Gastro-intestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, gastriit, iiveldus, kõhukinnisus Gingiviit hüdroklorotiasiidi tõttu	Oksendamine, aftiline stomatiit, glossiit, diarröa, ülakõhuvalu, suukuivus	Pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), pankrease ensüümide aktiivsuse tõus, peensoole angioödeem Sialoadeniit hüdroklorotiasiidi tõttu
<u><i>Neerude ja kuseteede häired</i></u>		Neerukahjustus k.a äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, vere		Eelneva proteiinuuria halvenemine Interstitialne nefriit hüdroklorotiasiidi

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
		uureasisalduse tõus, vere kreatiniini-sisalduse tõus		tõttu
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; psoriasiformne dermatiit, hüperhidroos, lööve, eriti makulo-papulaarne, sügelus, alopeetsia		Toksiline epidermolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi süvenemine, eksfoliatiivne dermatiit, fotosensitisatsioonireaktsioon, onühhholüüs, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, urtikaaria Süsteemne erütematoosne luupus hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>		Müalgia		Artralgia, lihasspasmid Lihasnõrkus, lihaskoe jäikus, tetaania hüdroklorotiasiidi tõttu
<u>Endokriinsüsteemi häired</u>				Antidiureetilise hormooni ebaadekvaatse sekretsiooni sündroom (SIADH)
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>	Suhkurtõve ebapiisav kontroll, glükoositaluvuse langus, vere glükoosisisalduse tõus, vere kusihaapesisalduse tõus, podagra süvenemine, vere kolesterooli- ja/või triglütseriidide-	Anoreksia, söögiisu vähenemine Vere kaaliumisisalduse langus, janu hüdroklorotiasiidi tõttu	Vere kaaliumisisalduse tõus ramipriili tõttu	Vere naatriumisisalduse langus Glükosuuria, metaboolne alkaloos, hüpokloreemia, hüpomagneesemia, hüperkaltseemia, dehüdratatsioon hüdroklorotiasiidi tõttu

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
	sisalduse tõus hüdroklorotiasiidi tõttu			
<u>Vaskulaarsed häired</u>		Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, sünkoop, nahaõhetus		Tromboos raske veetustumise kontekstis, vaskulaarne stenoos, hüpopperfusioon, Raynaud' fenomen, vaskuliit
<u>Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid</u>	Väsimus, asteenia	Valu rindkeres, pürektsia		
<u>Immuun- süsteemi häired</u>				Anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid kas ramipriilile või anafülaktilised reaktsioonid hüdroklorotiasiidile, tuumavastaste antikehade tõus
<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>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u>		Mööduv erektiilne impotentsus		Libiido langus, günekomastia
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		Depressiivne meeleolu, apaatia, ärevus, närvilisus, unehäired k.a somniaalsus		Segasusseisund, rahitus, tähelepanuhäire

4.9 Üleannustamine

AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomite hulka kuuluvad ülemäärane perifeerne vasodilatatsioon (väljendunud hüpotensioon, šokk), bradükardia, elektrolüütide häired ja neerupuudulikkus, südame rütmihäired, teadvusehäire sh kooma, tserebraalse geneesiga tõmblused, parees ja paralüütiline iileus.

Eelsoodumusega patsientidel (nt prostata hüperplaasia) võib hüdroklorotiasiidi üleannustamine esile kutsuda ägeda kusepeetuse.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Ramipriil

Ramipriilaat, eelravim ramipriili aktiivne metaboliit, pärssib 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 lõhustumise pärssimine põhjustavad vasodilatatsiooni.

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

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivne toime ei ole lõplikult selge. Need pärssivad 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.

Farmakodünaamilised toimed

Ramipriil

Ramipriili manustamine põhjustab perifeerse arteriaalse resistentsuse vähenemist. Üldiselt neerude plasmaperfusioon ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus oluliselt ei muutu. Ramipriili manustamisel kõrgvererõhutõvega patsientidele alaneb vererõhk nii pikali- kui püstiasendis ilma südame löögisageduse kompensatoorse suurenemiseta.

Enamusel patsientidest saabub ühekordse annuse antihüpertensiivne toime 1...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Ühekordse annuse maksimaalne efekt saavutatakse tavaliselt 3...6 tundi pärast suukaudset manustamist. Ühekordse annuse antihüpertensiivne toime kestab tavaliselt 24 tundi. Maksimaalne antihüpertensiivne toime kestva ravi korral ramipriiliga ilmneb üldjuhul 3...4 nädala pärast. On näidatud, et antihüpertensiivne toime püsib pikaajalise ravi korral, mis kestab 2 aastat. Ramipriili manustamise järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina kiiret ja ülemääraast vererõhu tõusu.

Hüdroklorotiasiid

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ramipriil-hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine

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

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad:

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *Tel*misartan *Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

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

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 püstitasakaalu kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu neljandal ravipäeval.

Jaotumine

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

Metabolism

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

Eritumine

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

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

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

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

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

Hüdroklorotiasiid

Imendumine

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

Jaotumine

40% hüdroklorotiasiidist seondub vereplasma valkudega.

Metabolism

Tähtsusetu osa hüdroklorotiasiidist metaboliseerub maksas.

Eritumine

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

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

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

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

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

Ramipriil ja hüdroklorotiasiid

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumstearüülfumaraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

Cardace Comp: 142596
Cardace Plus: 424303

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Cardace Comp:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.08.1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012
Cardace Plus:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015