

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 märg „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 märg „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.

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 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 põduratel 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 koos aliskireeni sisaldavate ravimitega diabeedi või mõõduka kuni raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens <60 ml/min) (vt lõik 4.4).

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 patsiendid),
- maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid,
- suuremahulise kirurgia või anesteesia korral ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni.

Üldiselt soovitatakse dehüdratatsiooni, hüповoleemia 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 taset 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 ilmned aine 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 diureetilise 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 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 oluline regulaarne kontroll. Eakatel ja tsirroosiga patsientidel on vajalik sagedasem kontroll. On teada, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneesemiat.

Hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoritega, sh Ampril HL'i või Ampril HD'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, dehüdratatsiooni, ägeda südame dekompensatsiooni või metaboolse atsidoosi seisundis patsientidel. Kui loetletud ainete samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Hepaatiline entsefalopaatia

Ravist diureetikumidega, sh hüdroklorotiasiidiga 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 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 oksendamisega või ilma). Intestinaalse angioödeemi sümptomid on pärast AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamist möödunud.

Desensitisatsiooniaegsed 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 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).

Äge müoopia ja suletudnurga glaukoom

Hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, mis võib põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni (kõrgenenud tundlikkust), mille tulemusena võib tekkida äge 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. Esmase ravina tuleb võimalikult kiiresti lõpetada hüdroklorotiasiidi manustamine. 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 reniinitasemega 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 hüpooglükeemiliste 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 köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

Muud

Tundlikkusreaktsioonid võivad tekkida eelneva bronhiaalastma või allergiaga patsientidel või ilma

nen deta. On teatatud süsteemse eütematoosse luupuse ägenemise või aktiveerumise võimalusest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) topeltblokaad

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi inhibeerimise tulemusena on teatatud tundlikematel inimestel hüpotensioonist, minestusest, hüperkaleemiast ja neerufunktsiooni häiretest (sh äge neerupuudulikkus), eriti juhtudel, kus seda süsteemi mõjutavaid ravimeid on omavahel kombineeritud. Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi topeltblokaad (nt manustades ramipriili koos teise reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi blokaatoriga) ei ole seetõttu soovitatav. Soovitatav on jälgida hoolikalt neerufunktsiooni, juhul kui koosmanustamine on osutunud vajalikuks. Ramipriili ei tohi kasutada koos aliskireeniga patsientidel, kes põevad suhkurtõbe või kellel esineb neerukahjustus (kreatiniini kliirens <60 ml/min) (vt lõik 4.3).

Ampril HL või Ampril HD sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasidetsiiti või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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 anafülaktoitse reaktsiooni suurenenud ohtu 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, 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, 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 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 antidiabeetiliste ravimite toimet. Seetõttu peab vere glükoosisisaldust 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 kaaliumisisaldust langetavad ained: suurenenud hüpokaleemia oht.

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

Metüüldopa: võimalik hemolüüs.

Kolestüramiin või teised suu kaudu manustatavad ioonvahetajad: hüdroklorotiasiidi 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 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, eriti joodi sisaldavate kontrastainete oluliste annuste kasutamisel.

Penitsilliin: hüdroklorotiasiid eritub distaalses neerutorukeses ja vähendab penitsilliini eritumist.

Kiniin: hüdroklorotiasiid vähendab kiniini eritumist.

Hepariin: võimalik on kaaliumi sisalduse tõus seerumis.

Vildagliptiin: vildagliptiini ja AKE inhibiitoreid samaaegselt tarvitavatel patsientidel on leitud sagedamat angioödeemi esinemist.

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 hüpoglükeemia 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 ikerus. 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 tablettidel on vähene kuni mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele.

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 kaaliumisisaldusele. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödeem või anafülaktiline reaktsioon, neeru- või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutroopenia/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.

	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Teadmata
<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>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Diabeedi ravile allumatus, vähenenud glükoosi tolerants, vere glükoosisisalduse tõus, kusihaige tõus veres, podagra ägenemine, kolesterooli ja/või triglütseriidide tõus hüdroklorotiasiidi tõttu	Anoreksia, söögiisu vähenemine. Vähenenud kaaliumisisaldus veres, janu hüdroklorotiasiidi tõttu	Vere kaaliumisisalduse tõus ramipriili tõttu	Naatriumi sisalduse langus veres. Glükosuuria, metaboolne alkaloos, hüpokloreemia, hüpomagneseemia, 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	Vertigo, 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,		Ksantopsia, pisaraerituse

		konjunktiviit		vähenev hüdroklorotiasiidi tõttu, äge suletudnurga glaukoom 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'i tõbi, vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Ebaproduktiivne ärritusköha, bronhiit	Sinusiit, düspnoe, ninakinnisus		Bronhospasm, k.a astma süvenemine. Allergiline alveoliit, mittekardiogeenne kopsuõdem 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 angioõdem. Sialoadeniit hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Neerukahjustus k.a äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinhulk, vere uureasisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus	.	Olemasoleva proteiinuuria halvenemine. Interstitsiaalne nefriit hüdroklorotiasiidi tõttu
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (väga harva on lõppenud		Äge maksapuudulikkus, kolestaatiline ikterus,

		fataalselt), maksaensüümide ja/või konjugeeritud bilirubiini tõus. Kalkuloosne koletsüstiit hüdroklorotiasiidi tõttu		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>Lihaskoe 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, gūnekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus, asteenia	Valu rindkeres, pūreksia		

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 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 muutumist 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 monoterapiale AKE inhibiitoriga oli madalam mustanahalistel (afro-ameerika) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt madala reniinitasemega hüpertensiivne populatsioon) kui mittemustanahalistel patsientidel.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivne toime ei ole lõplikult selge. Need pärsivad naatriumi ja kloriidi tagasiimendumist distaalsetes neerutoruketes. Nende ionide suurenenud eritumisega neerude kaudu kaasneb uriini hulga suurenemine (vee osmootse sidumise tõttu). Kaaliumi ja magneesiumi eritumine tõuseb, kusihaape eritumine langeb. Hüdroklorotiasidi antihüpertensiivse toime võimalikud mehhanismid võivad olla: soolade tasakaalu muutused, ekstratsellulaarse vedeliku hulga 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, 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 ainult diureetikumi poolt põhjustatud hüpokaleemia ohtu.

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 terminaalsete 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 tase vereplasmas kõrgem. Ramipriilaadi 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

Naatriumvesinikkarbonaat
Laktoosmonohüdraat
Kroskarmelloosnaatrium
Preželatiniseerituditärklis
Naatriumstearüülfumaraat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

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

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014

