

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CARDACE 2,5 mg, tabletid
CARDACE 5 mg, tabletid
CARDACE, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tabletid.
Iga tablett sisaldab 2,5 mg ramipriili.
Iga tablett sisaldab 5 mg ramipriili.
Iga tablett sisaldab 10 mg ramipriili.

INN. *Ramiprilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

2,5 mg tabletid
Kollaka kuni kollase värvusega piklikud poolitusjoonega tabletid, mille ülemisel poolel on märgistus 2,5 ja logo, alumisel poolel HMR & 2.5. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

5 mg tabletid
Kahvatuuroosa värvusega piklikud poolitusjoonega tabletid, mille ülemisel poolel on märgistus 5 ja logo, alumisel poolel HMP & 5. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

10 mg tabletid
Valge kuni peaaegu valge värvusega piklikud poolitusjoonega tabletid, mille ülemisel poolel on märgistus HMO/HMO. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensiooni ravi.

Kardiovaskulaarne preventatsioon: kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamine patsientidel, kellel on:

- manifestne aterotrombootiline kardiovaskulaarne haigus (anamneesis südame isheemiatõbi või insult või perifeerne vaskulaarne haigus) või
- diabeet koos vähemalt ühe kaasuva kardiovaskulaarse riskifaktoriga (vt lõik 5.1).

Neeruhaiguse ravi:

- Kujunemisjärgus glomerulaarne diabeetiline nefropaatia, määratletuna mikroalbuminuuria olemasoluna,
- Manifestne glomerulaarne diabeetiline nefropaatia, määratletuna makroproteinuuriana patsientidel, kellel on vähemalt üks kardiovaskulaarne riskifaktor (vt lõik 5.1).
- Manifestne glomerulaarne mittediabeetiline nefropaatia, määratletuna makroproteinuuriana ≥ 3 g/ööpäevas (vt lõik 5.1).

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravi.

Ägeda müokardiinfarkti järgne sekundaarpreventsioon: suremuse vähendamine müokardiinfarkti ägedas faasis südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudega patsientidel, alustatuna > 48 tundi pärast ägedat müokardiinfarkti.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

CARDACE't soovitatakse võtta iga päev samal ajal.

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

CARDACE tuleb koos vedelikuga alla neelata. Tablette ei tohi närida ega purustada.

Täiskasvanud

Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Pärast ravi alustamist CARDACE'ga võib tekkida hüpotensioon; selle teke on tõenäolisem patsientidel, kas saavad samaaegset ravi diureetikumidega. Seetõttu soovitatakse olla ettevaatlik, sest nendel patsientidel võib olla vedeliku mahu ja/või soolade vaegus.

Võimalusel peab diureetikumi manustamise katkestama 2...3 päeva enne ravi alustamist

CARDACE'ga (vt lõik 4.4).

Hüpertensioonilistel patsientidel, kellel diureetikumi manustamist ei katkestata, peab alustama ravi CARDACE'ga annuses 1,25 mg. Peab kontrollima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

CARDACE edasist annustamist tuleb kohandada vastavuses vererõhu sihtväärtusega.

Hüpertensioon

Annus peab olema individualiseeritud vastavuses patsiendiprofiili (vt lõik 4.4) ja kontrolliga vererõhu üle.

CARDACE't võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teise ravimklassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Algannus

Ravi CARDACE'ga peab alustama järk-järgult soovitusliku algannusega 2,5 mg ööpäevas.

Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiendid võivad kogeda ülemääraast vererõhu langust pärast esimese annuse manustamist. Sellistele patsientidele soovitatakse algannust 1,25 mg ning ravi peab alustama meditsiinilise järelevalve all (vt lõik 4.4).

Tiitrimine ja säilitusannus

Annust võib kahekordistada kahe- kuni neljanädalaste intervallidega progresseeruvalt kuni vererõhu sihtväärtuse saavutamiseni; CARDACE maksimaalne lubatud annus on 10 mg ööpäevas. Tavaliselt manustatakse annus ühe korraga.

Kardiovaskulaarne preventsioon

Algannus

Soovituslik algannus on 2,5 mg CARDACE't üks kord ööpäevas.

Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt patsiendi ravimtaluvusest peab annust järk-järgult suurendama. On soovitatav annus kahekordistada pärast ühe- või kahe nädalast ravi ja järgnevate kahe või kolme nädala pärast tõsta annus eesmärgiks oleva säilitusannuseni 10 mg CARDACE't üks kord ööpäevas.

Vt ka annustamine diureetikumidega ravitavatel patsientidel, eespool.

Neeruhaiguse ravi

Diabeedi ja mikroalbuminuuriaga patsientidel

Algannus

Soovituslik algannus on 1,25 mg CARDACE't üks kord ööpäevas.

Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt patsiendi ravimtaluvusest suurendatakse järgnevalt annust. Soovitatakse annuse kahekordistamist 2,5 mg-ni kahe nädala pärast ja seejärel 5 mg-ni järgneva kahe nädala pärast.

Diabeedi ja vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskifaktoriga patsientidel

Algannus

Soovituslik algannus on 2,5 mg CARDACE't üks kord ööpäevas.

Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt patsiendi ravimtaluvusest peab annust järgnevalt suurendama. Soovitatakse annuse kahekordistamist 5 mg CARDACE'ni ühe või kahe nädala pärast ja seejärel 10 mg CARDACE'ni järgnevate kahe või kolme nädala pärast. Sihtväärtus on 10 mg ööpäevas.

Patsientidele mittediabeetilise nefropaatiaga, määratletuna makroproteinuuriaga ≥ 3 mg ööpäevas.

Algannus

Soovituslik algannus on 1,25 mg CARDACE't üks kord ööpäevas.

Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt patsiendi ravimtaluvusest suurendatakse järgnevalt annust. Soovitatakse annuse kahekordistamist 2,5 mg-ni kahe nädala pärast ja seejärel 5 mg-ni järgneva kahe nädala pärast.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus

Algannus

Diureetilise raviga stabiliseeritud patsientidel on soovituslik algannus on 1,25 mg üks kord ööpäevas.

Tiitrimine ja säilitusannus

CARDACE annust peab tiitrima, kahekordistades seda iga ühe või kahe nädala järel kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 10 mg. Eelistatav on manustamine kahe manustamiskorrana ööpäevas.

Ägeda müokardiinfarkti järgne sekundaarpreventsioon südamepuudulikkuse olemasolul

Algannus

48 tundi pärast müokardiinfarkti on algannus kliiniliselt ja hemodünaamiliselt stabiilsele patsiendile 2,5 mg kaks korda ööpäevas kolme päeva vältel. Kui 2,5 mg osutub algannusena talumatuks, peab manustama annuse 1,25 mg kaks korda ööpäevas kahe päeva vältel enne annuse suurendamist 2,5 mg ja 5 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui ei ole võimalik annust tõsta 2,5 mg-ni kaks korda ööpäevas, peab ravi lõpetama.

Vt ka annustamine diureetikumidega ravitavatel patsientidel, eespool.

Tiitrimine ja säilitusannus

Ööpäevast annust suurendatakse seda järgnevalt kahekordistades ühe- kuni kolmepäevaste intervallidega kuni eesmärgiks oleva säilitusannuseni 5 mg kaks korda ööpäevas.

Võimalusel jagatakse säilitusannus 2 manustamiskorra vahel ööpäevas.

Kui annust ei ole võimalik tõsta kuni 2,5 mg kaks korda ööpäevas, peab ravi lõpetama.

Müokardiinfarkti järgse vahetu raske (NYHA IV) südamepuudulikkusega patsientide ravi kohta ei ole piisavalt kogemusi. Kui selliseid patsiente otsustatakse siiski ravida, soovitatakse ravi alustada annusega 1,25 mg üks kord ööpäevas ja olla eriti ettevaatlik annuse mistahes suurendamise korral.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel peab ööpäevane annus põhinema kreatiniini kliirensil (vt lõik 5.2):

- kui kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min, ei ole algannust (2,5 mg ööpäevas) vaja kohandada; maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg;
- kui kreatiniini kliirens on vahemikus 30...60 ml/min, ei ole algannust (2,5 mg ööpäevas) vaja kohandada; maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg;
- kui kreatiniini kliirens on vahemikus 10...30 ml/min, on algannus 1,25 mg ööpäevas ja maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg;
- hemodialüüsravi saavad hüpertensiivsed patsiendid: ramipriil on vähesel määral dialüüsitav; algannus on 1,25 mg ööpäevas ja maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg; ravimit peab manustama mõni tund pärast hemodialüüsideanssi.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 5.2)

Maksakahjustusega patsientidel võib alustada ravi CARDACE'ga ainult hoolika meditsiinilise järelvalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg CARDACE't.

Eakad

Algannused peavad olema väiksemad ja edasine annuse tiitrimine olema astmelisem, sest soovimatute toimete tekkevõimalus on väga eakatel ja pöduratel patsientidel suurem. Peab kaaluma väiksemat algannust 1,25 mg ööpäevas.

Lapsed

Ramipriili ohutus ja efektiivsus ei ole lastel tõestatud. Käesoleval hetkel teadaolevad andmed CARDACE kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1, 5.2 ja 5.3, aga soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite suhtes.
- Varasem angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRAdega).
- 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 teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ramipriiliga ei tohi ravida hüpotensioone või hemodünaamiliselt ebastabiilses seisundis patsiente.
- CARDACE 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 nt ramipriili või angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA-d). Rasedust planeerivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille rasedusaegne ohutusprofiil on teada, välja arvatud juhul, kui on elutähtis jätkata ravi AKE inhibiitoriga/AIIRA-ga. Raseduse diagnoosimisel peab ravi AKE inhibiitoriga/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,
- dekomenseeritud 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 (sh diureetikumidega ravitavad),
- maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid,
- suuremahulise kirurgia korral või anesteesia korral ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni.

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

Renin-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 antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Müokardiinfarkti järgne mööduv või püsiv südamepuudulikkus

Ägeda hüpotensiooni korral südame- või ajuisheemiast ohustatud patsiendid.

Ravi algfaasis on vajalik spetsiaalne meditsiiniline järelvalve.

- *Eakad patsiendid*
Vt lõik 4.2.

Kirurgia

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

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni peab hindama enne ravi algust ja ravi ajal ning kohandama ravimi annust eriti esimestel ravinädalatel. Eriti hoolikalt peab jälgima neerukahjustusega patsiente (vt lõik 4.2). Eksisteerib neerupuudulikkuse oht, eriti südame paispuudulikkusega patsientidel või pärast neerusiirdamist.

Angioödeem

AKE inhibiitoritega, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on teatatud angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Angioödeemi korral tuleb ravi CARDACE'ga katkestada.

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

AKE inhibiitoritega, sh CARDACE'ga ravitavatel patsientidel on teatatud intestinaalse angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Need patsiendid kaebavad kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma).

Desensitisatsiooniaegsed anafülaktilised reksioonid

AKE inhibitsiooni korral suureneb anafülaktiliste ja anafülaktoidsete reaktsioonide tõenäosus ja raskuste putukamürkide ja teiste allergeenide suhtes. Enne desensitisatsiooni peab kaaluma ravi ajutist katkestamist CARDACE'ga.

Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoritega, sh CARDACE'ga ravitavatel patsientidel on täheldatud hüperkaleemiat. Hüperkaleemia tekke oht on neerupuudulikkusega, eakatel (> 70-aastased), kontrollimatu suhkurtõvega, kaaliumisooli, kaaliumisäästvaid diureetikume või muid vereplasma kaaliumisisaldust suurendavaid aineid kasutavatel, dehüdratsiooni, ägeda südame dekompensatsiooni või metaboolse atsidoosi seisundis patsientidel. Kui ülalmainitud 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.

Neutropeenia/agranulotsütoos

Harva on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi nagu ka trombotsütopeeniat ja aneemiat 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).

Etnilised eripärad

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

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.

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

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

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaaliumisoolad, hepariin, kaaliumisäästvad 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, äge 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 CARDACE antihüpertensiivset toimet (nt isoproterenool, dobutamiin, dopamiin, epinefriin): soovitatav on jälgida vererõhku.

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

Liitiumisoolad: AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist, mistõttu liitiumi toksilisus võib suurened. Peab jälgima liitiumi taset.

Antidiabeetilised ravimid, k.a insuliin: võivad tekkida hüpoglükeemilised reaktsioonid. Soovitatakse jälgida vere glükoosisisaldust.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained ja atsetüülsalitsüülhape: CARDACE antihüpertensiivse toime langus on ootuspärane. Samaaegne ravi AKE inhibiitorite ja MSPVA-dega võib suurendada neerufunktsiooni halvenemist ja hüperkaleemia ohtu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

| |
|--|
| CARDACE't ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4) ja 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 inhibiitoriga/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 lõik 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“). Kui AKE inhibiitorit on manustatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatatakse 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).

Imetamine

Kuna andmed ramipriili kasutamise kohta imetamisperioodil on ebapiisavad (vt lõik 5.2), ei soovitata CARDACE't kasutada ning peab eelistama alternatiivseid ravimeid, mille imetamisaegne ohutusprofiil on paremini teada, eriti vastsündinu või enneaegselt sündinud imiku imetamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ramipriili ohutusprofiili kuuluvad püsiv kuiv kõha ja hüpotensioonist tulenevad reaktsioonid. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödem, hüperkaleemia, neeru või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutropeenia/agranulotsütoos.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud alljärgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ 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 | Väga harv | Teadmata |
|---|---|--|--|------------------|---|
| <u>Südame häired</u> | | Müokardi isheemia sh stenokardia, müokardiinfarkt, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne turse | | | |
| <u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u> | | Eosinofiilia | Vere valgeliblede arvu langus (sh neutropeenia või agranulotsütoos), erütrotsüütide arvu langus, hemoglobiini langus, trombotsüütide arvu langus | | Luuüdi kahjustus, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia |
| <u>Närvistüsteemi häired</u> | Peavalu, pearinglus | Vertigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia | Treemor, tasakaaluhäire | | Tserebraalne isheemia sh isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse langus, põletustunne, parosmia |
| <u>Silma kahjustused</u> | | Nägemishäired, sh hägune nägemine | Konjunktiviit | | |
| <u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u> | | | Kuulmise kahjustus, tinnitus | | |
| <u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u> | Mitte-produktiivne kuiv kõha, bronhiit, sinusiit, düspnoe | Bronhospasm, sh astma halvenemine, nina limaskesta turse | | | |
| <u>Seedetrakti häired</u> | Gastro-intestinaalne põletik, seedehäired, | Pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest | Glossiit | | Aftiline stomatiit |

| | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv | Teadmata |
|--|--|--|---|-----------------------------------|---|
| | ebamugavustunne kõhus, düspepsia, diarröa, iiveldus, oksendamine | juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), pankrease ensüümide tõus, peensoole angioödeem, ülakõhu valu sh gastriit, kõhukinnisus, suukuivus | | | |
| <u>Neerude ja kuseteede häired</u> | | Neerukahjustus sh äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, eelneva proteiinuuria halvenemine, vere ureaasisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus | | | |
| <u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u> | Lööve, eriti makulopapulaarne | Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; sügelus, hüperhidroos | Eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühhoolüüs | Fotosensitiivsatsiooni-reaktsioon | Toksiline epidermolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi süvenemine, psoriasiformne dermatiit, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, alopeetsia |
| <u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u> | Lihasspasmid, müalgia | Artralgia | | | |
| <u>Endokriinsüsteemi häired</u> | | | | | Antidiureetilise hormooni ebaadekvaatse sekretsiooni sündroom (SIADH) |
| <u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u> | Vere kaaliumisisalduse tõus | Anoreksia, söögiisu langus | | | Vere naatriumisalduse langus |
| <u>Vaskulaarsed häired</u> | Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, minestus | Nahaõhetus | Vaskulaarne stenoos, hüperperfusioon, vaskuliit | | Raynaud' sündroom |

| | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv | Teadmata |
|--|-------------------------|--|--|------------------|---|
| <u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u> | Valu rindkeres, väsimus | Püreeksia | Asteenia | | |
| <u>Immuunsüsteemi häired</u> | | | | | Anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid, tuumavastaste antikehade tõus |
| <u>Maksa ja sapiteede häired</u> | | Maksa-ensüümide ja/või konjugeeritud bilirubiini tõus | Kolestaatiline ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus | | Äge maksapuudulikkus, kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (fataalne lõpe on olnud väga erandlik) |
| <u>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u> | | Mööduv erektilne impotentsus, libiido langus | | | Günekomastia |
| <u>Psühhiaatrilised häired</u> | | Depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäire sh somnolentsus | Segasusseisund | | Tähelepanuhäire |

Lapsed

Ramipriili ohutust hinnati 325 2...16-aastaste laste ja noorukitega läbi viidud 2 kliinilises uuringus. Kui kõrvaltoimete olemus ja tõsidus on sarnane täiskasvanutega, siis alljärgnevate esinemissagedus on lastel suurem.

Tahhükardia, ninalimaskesta turse ja riniidi esinemissageduseks on lastel “sage” ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja täiskasvanutel “aeg-ajalt” ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Konjunktiviidi esinemissageduseks on lastel “sage” ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja täiskasvanutel “harv” ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$).

Treemori ja urtikaaria esinemissageduseks on lastel “aeg-ajalt” ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja täiskasvanutel “harv” ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$).

Ramipriili üldine ohutusprofiil lastel ei erine märkimisväärselt täiskasvanute ohutusprofiilist.

4.9 Üleannustamine

AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomite hulka kuuluvad ülemäärane perifeerne vasodilatatsioon (väljendunud hüpotensioon, šokk), bradükardia, elektrolüütide häired ja neerupuudulikkus. 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,
ATC-kood: C09AA05.

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Antihüpertensiivsed omadused

Ramipriili manustamine põhjustab perifeerse arteriaalse resistentsuse vähenemist. Üldiselt neerude plasmaperfusioon ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus oluliselt ei muutu. Ramipriili manustamisel kõrgvererõhuga 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.

Südamepuudulikkus

Lisaks konventsionaalsele ravile diureetikumidega ja südameglükosiididega on ramipriil osutunud efektiivseks NYHA funktsionaalsetesse klassidesse II...IV kuuluvatele patsientidele. Ravimil on kasulik mõju südame hemodünaamikale (vähenes vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk, vähenes kogu perifeerne vaskulaarne resistentsus, suurenes südame väljalaskemaht ja paranes südameindeks). Samuti vähendab neuroendokriinide aktiveerimist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kardiovaskulaarne preventatsioon/nefroproteksioon:

Teostatud platseebokontrolliga preventiooniuuringus (nn HOPE uuring) lisati üle 9200 patsiendil ramipriil tavapärasele ravile. Uuringusse kaasati suurenenud kardiovaskulaarse haiguse riskiga patsiendid, tulenevalt kas aterotrombootilisest kardiovaskulaarsest haigusest (eelnev südame pärgarterite haigus, insult või perifeersetes veresoontes haigus) või suhkurtõvest koos vähemalt ühe kaasuva kardiovaskulaarse riskifaktoriga (dokumenteeritud mikroalbuminuuria, hüpertensioon, tõusnud üldkolesterooli tase, HDL-kolesterooli madal tase või suitsetamine).

Uuring näitas, et ramipriil vähendab müokardiinfarkti, kardiovaskulaarse põhjusega surma ja insuldi tekkesagedust statistiliselt olulisel määral nii eraldivõetuna kui kombineeritult (esmane kombineeritud tulemusnäitaja).

HOPE uuring: peamised tulemused

| | Ramipriil | Platseebo | Suhteline risk (95% usaldusvahemik) | p-väärtus |
|---|---------------|---------------|--|------------------|
| | % | % | | |
| Kõik patsiendid | n=4645 | N=4652 | | |
| Esmane kombineeritud tulemusnäitaja | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70...0,86) | <0,001 |
| Müokardiinfarkt | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,70...0,90) | <0,001 |
| Surm kardiovaskulaarsel põhjusel | 6,1 | 8,1 | 0,74 (0,64...0,87) | <0,001 |
| Insult | 3,4 | 4,9 | 0,68 (0,56...0,84) | <0,001 |
| Teised tulemusnäitajad | | | | |
| Surm mistahes põhjusel | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75...0,95) | 0,005 |
| Revaskularisatsioonivajadus | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77...0,94) | 0,002 |
| Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87...1,10) | NS |
| Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70...1,10) | 0,25 |
| Diabeediga seotud tüsistused | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72...0,98) | 0,03 |

HOPE uuringu eelnevalt kindlaks määratud alamuuringus MICRO-HOPE, uuriti tavapärasele ravile lisatud 10 mg ramipriili mõju, võrreldes platseeboga, 3577 normotensiivsel või hüpertensiivsel patsiendil vanuses vähemalt ≥ 55 aastat (ilma vanuse ülapiirita), enamuses 2. tüüpi diabeedi (ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskifaktoriga).

Esmane analüüs näitas, et 117 (6,5%) ramipriiliga ravitud patsiendil ja 149 (8,4%) platseebot saanud patsiendil kujunes väljendunud nefropaatia, mis vastab suhtelise riski vähenemisele RRR 24%; 95% CI [3...40], $p=0,027$.

Mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimedaga paralleelgruppidega, platseebokontrolliga REIN uuringuga sooviti hinnata ramipriiliga ravi mõju glomerulaarfiltratsiooni (GFR) languse määrale 352 normotensiivsel või hüpertensiivsel patsiendil (vanuses 18...70 aastat), kellel oli kroonilisest mittediabeetilise nefropaatia tingitud kerge proteiinuuria (st keskmine valgureritus uriiniga > 1 ja < 3 g/24 h) või raske proteiinuuria (≥ 3 g/24 h). Mõlemad subpopulatsioonid stratifitseeriti prospektiivselt.

Kõige raskema proteiinuuriaga patsientide (ramipriili rühmas ilmnenuid kasu tõttu ennetähtaegselt lõpetatud patsientide grupp) andmete põhianalüüs näitas, et GFR languse määr ramipriili saanud patsientidel oli väiksem kui platseebot saanutel: -0,54 (0,66) vs -0,83 (1,03) ml/min/kuus, $p=0,038$. Gruppidevaheline erinevus oli seega 0,34 [0,03...0,65] kuus ja ligikaudu 4 ml/min/aastas. 23,1% ramipriili rühma patsientidest saavutas teisese tulemusnäitaja, milleks oli seerumi kreatiniinisalduse kahekordistumine lähteväärtusega võrreldes ja/või terminaalne neerupuudulikkus (ESRD, vajadus dialüüsraviks või neerusiirdamiseks) vs 45,5% platseeborühmas ($p=0,02$).

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad:

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Müokardiinfarkti järgne sekundaarpreventsioon

AIRE uuringusse kaasati üle 2000 patsiendi mööduvate või püsivate südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudega pärast dokumenteeritud müokardiinfarkti. Ravi ramipriiliga alustati 3 kuni 10 päeva pärast ägedat müokardiinfarkti. Uuring näitas, et pärast keskmiselt 15-kuulist jälgimisperioodi oli suurem ramipriiliga ravitud patsientide hulgas 16,9% ja platseeborühmas 22,6%. See tähendab suurem absoluutset vähenemist 5,7% ja suhtelise riski vähenemist 27% (95% CI [11%...40%])

Lapsed

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud kliinilises uuringus, kus osales 244 6...16. aastast hüpertensiooniga last (73% primaarne hüpertensioon), said patsiendid kas väikeses, keskmises või kõrges annuses ramipriili, et saavutada ramipriilaadi kontsentratsiooni veres, mis vastab täiskasvanu annusele 1,25 mg, 5 mg ja 20 mg kehakaalust. 4. nädala lõpuks oli ramipriil süstoolse vererõhu langetamise tulemusnäitaja suhtes ebaefektiivne, kuid kõrgeim annus langetas diastoolset vererõhku. Ramipriili keskmine ja kõrge annus näitas märkimisväärset süstoolse ja diastoolse vererõhu langust kindlakstehtud hüpertensiooniga lastel.

Seda toimet ei leitud 218-l lapsel vanuses 6...16 aastat (75% primaarne hüpertensioon) läbi viidud 4 nädalat kestnud, annuse suurendamisega, randomiseeritud, topeltpimedas ravimikatkestamisega uuringus, kus demonstreeriti nii diastoolse kui ka süstoolse vererõhu mõõdukat tõusu, aga statistiliselt olulist naasmist algväärtuseni ei toimunud üheski kolmest ramipriili annusegrupist arvestatuna kehakaalu kohta [madal annus (0,625 mg...2,5 mg), keskmine annus (2,5 mg...10 mg) või kõrge annus (5 mg...20 mg)]. Lastel tehtud uuringutes ei leitud ramipriili lineaarset vastust annusele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika ja metabolism

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 püsitasakaalu kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu neljandal ravipäeval.

Jaotumine

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

Metabolism

Ramipriil metaboliseerub peaaegu täielikult ramipriilaadiks, diketopiperasiinestriks, diketopiperasiinhapeks 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 terminaalse 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 täheldatuid.

Imetamine

Ramipriili suukaudse üksikannuse manustamisel oli ramipriili ja selle metaboliitide sisaldus rinnapiimas märkamatu. Siiski ei ole teada toime korduvannustega.

Lapsed

Ramipriili farmakokineetikat uuriti 30-12...16 aastasel hüpertensiooniga lapsel kehakaaluga >10 kg. Annuse 0,05...0,2 mg/kg järgselt metaboliseerus ramipriil kiiresti ja ulatuslikult ramipriilaadiks. Ramipriilaadi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ilmnes 2...3 tunni jooksul. Ramipriilaadi kliirens on tugevalt korrelatsioonis kehakaalu ($p<0,01$) ja annusega ($p<0,001$). Kliirens ja jaotusruumala suurenesid laste vanuse kasvades igas annuse rühmas. Annusega 0,05 mg/kg saavutatud ekspositsioon lastel oli võrreldav täiskasvanutega, keda raviti 5 mg ramipriiliga. Annusega 0,2 mg/kg oli lastel ekspositsioon kõrgem kui maksimaalne soovitatav annus 10 mg ööpäevas täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suu kaudu manustatud ramipriilil ei ole täheldatud akuutset toksilisust närilistel ja koertel.

Kroonilise suukaudse manustamise uuringud on teostatud rottidel, koertel ja ahvidel. 3 liigil on täheldatud kõrvalekaldeid vereplasma elektrolüütide sisalduses ja verepildis. Ramipriili farmakodünaamilise aktiivsuse väljendusena on täheldatud jukstglomerulaarse aparraadi väljendunud laienemist koertel ja ahvidel annuse korral 250 mg/kg/ööpäevas. Rotid, koerad ja ahvid talusid vastavalt annuseid 2, 2,5 ja 8 mg/kg/ööpäevas ilma kahjulike toimeteta. Pöördumatut neerukahjustust on täheldatud väga noortel rottidel, kellele manustati ühekordne annus ramipriili.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel, jänestel ja ahvidel ei ilmnenu mingeid teratogeenseid omadusi.

Ei isas- ega emasrottide fertiilsus ei kahjustunud.

Ramipriili manustamine emastele rottidele tiinusperioodil ja laktatsiooni ajal annuses 50 mg/kg või rohkem põhjustas järglastel pöördumatut neerukahjustust (neeruvaagna laienemine).

Ulatuslikud mutageensuskatsed mitmete testsüsteemidega ei toonud esile ramipriili mutageenseid ega genotoksilisi omadusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

2,5 mg tabletid

Hüpromelloos
Eelželatineeritud maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumstearüülfumaraat
Kollane raudoksiid (E172)

5 mg tabletid

Hüpromelloos
Eelželatineeritud maisitärklis
Mikrokristalne tselluloos
Naatriumstearüülfumaraat
Punane raudoksiid (E172).

10 mg tabletid

Hüpromelloos
Eelželatineeritud 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: 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletti PVC/Al blisterpakendis.

5 mg: 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletti PVC/Al blisterpakendis.

10 mg: 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletti PVC/Al blisterpakendis.

2,5 mg: 500 tabletti III tüüpi (Ph. Eur) pruunis klaaspudelil keeratava HDPE korgiga.

5 mg: 500 tabletti III tüüpi (Ph. Eur) pruunis klaaspudelil keeratava HDPE korgiga.

10 mg: 28, 56, 500 tabletti III tüüpi (Ph. Eur) pruunis klaaspudelil keeratava HDPE korgiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

CARDACE 2,5 mg: 070594
CARDACE 5 mg: 070694
CARDACE 10 mg: 384202

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

CARDACE 2,5 mg; CARDACE 5 mg
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.06.1994
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010
CARDACE 10 mg
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015