

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ampril 2,5 mg, tabletid

Ampril 5 mg, tabletid

Ampril 10 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ampril 2,5 mg, tabletid: Iga tablett sisaldab 2,5 mg ramipriili.

Ampril 5 mg, tabletid: Iga tablett sisaldab 5 mg ramipriili.

Ampril 10 mg, tabletid: Iga tablett sisaldab 10 mg ramipriili.

INN. *Ramiprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	2,5 mg tabletid	5 mg tabletid	10 mg tabletid
laktoos	150,86 mg	91,65 mg	183,54 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Ampril 2,5 mg, tabletid: kollased piklikud lamedad tabletid mõõtmetega 10,0 x 5,00 mm.

Ampril 5 mg, tabletid: roosad piklikud lamedad tabletid mõõtmetega 8,8 x 4,4 mm.

Ampril 10 mg, tabletid: valged kuni valkjad piklikud tabletid mõõtmetega 11,0 x 5,5 mm.

### 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.

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  $\geq$  3 g ööpäevas (vt lõik 5.1).

Sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravi.

Ägeda müokardiinfarkti järgne sekundaarpreventatsioon: suremuse vähendamine müokardiinfarkti

ägedas faasis südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudega patsientidel, alustatuna > 48 tundi pärast ägedat müokardiinfarkti.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

#### *Täiskasvanud*

##### Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Pärast ravi alustamist Ampril'iga 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 Ampril'iga (vt lõik 4.4).

Hüpertensioonilistel patsientidel, kellel diureetikumi manustamist ei katkestata, peab alustama ravi Ampril'iga annuses 1,25 mg. Peab kontrollima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust. Ampril'i edasist annustamist tuleb kohandada vastavuses vererõhu sihtväärtusega.

#### ***Hüpertensioon***

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

Ampril'i võib kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teise ravimklassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### Algannus

Ravi Ampril'iga peab alustama järk-järgult soovitusliku algannusega 2,5 mg ööpäevas.

Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiendid võivad kogeda ülemäära 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; Ampril'i maksimaalne lubatud annus on 10 mg ööpäevas. Tavaliselt manustatakse annus ühe korraga.

#### ***Kardiovaskulaarne preventatsioon***

##### Algannus

Soovituslik algannus on 2,5 mg Ampril'i 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 järgnevat kahe või kolme nädala pärast tõsta annus eesmärgiks oleva säilitusannuseni 10 mg Ampril'i üks kord ööpäevas.

Vt ka annustamine diureetikumidega ravitavatel patsientidel, eespool.

#### ***Neeruhaiguse ravi***

##### *Diabeedi ja mikroalbuminuuria patsientidel*

##### Algannus

Soovituslik algannus on 1,25 mg Ampril'i 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 Ampril'i üks kord ööpäevas.

### Tiitrimine ja säilitusannus

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

*Patsientidele mittediabeetilise nefropaatiaga, määratletuna makroproteimuuriana  $\geq 3$  mg ööpäevas*

### Algannus

Soovituslik algannus on 1,25 mg Ampril'i 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 1,25 mg üks kord ööpäevas.

### Tiitrimine ja säilitusannus

Ampril'i 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 kreatiini kliirensil (vt lõik 5.2):

- kui kreatiini kliirens on  $\geq 60$  ml/min, ei ole algannust (2,5 mg ööpäevas) vaja kohandada; maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg;
- kui kreatiini kliirens on vahemikus 30...60 ml/min, ei ole algannust (2,5 mg ööpäevas) vaja kohandada; maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg;
- kui kreatiini 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 hemodialüüsiseansi.

*Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 5.2)*

Maksakahjustusega patsientidel võib alustada ravi Ampril'iga ainult hoolika meditsiinilise järelvalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg Ampril'i.

*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 lastel ei ole tõestatud. Käesoleval hetkel teadaolevad andmed Ampril'i kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1, 5.2 ja 5.3, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Ampril'i soovitatakse võtta iga päev samal ajal.

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite suhtes.
- Varasem angioödeem (päriilik, 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 teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ramipriiliga ei tohi ravida hüpotensiiivseid või hemodünaamiliselt ebastabiilses seisundis patsiente.
- Ampril'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Eripopulatsioonid

*Rasedus*

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega. 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 (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 (sh diureetikumidega ravitavad patsiendid),
  - maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid,
  - suuremahulise kirurgia või anesteesia korral ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni.
- Üldiselt soovitatakse dehüdratsiooni, hüpovoleemia või sooladefitsiidi korrigeerimist enne ravi alustamist (südamepuudulikkusega patsientidel peab sellist korrigeerimist siiski hoolega kaaluma vedelikumahu ületäitmisohu tõttu).

- *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 Ampril'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 Ampril'iga ravitavatel patsientidel on teatatud intestinaalse angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Need patsiendid kaebasid kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma).

#### *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'iga.

#### *Hüperkaleemia*

Mõnedel AKE inhibiitoritega, sh Ampril'iga 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 loetletud ainete samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

#### *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 erütematoosne luupus 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 köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

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

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

#### Laktoos

Ampril sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid 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 ja hemofiltratsioon teatud *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ning madala tihedusega lipoproteiinide aferees dekstraansulfaadiga, raske anafülaktoitse reaktsiooni suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3). Kui selline ravi osutub vajalikuks, peab kaaluma teist tüüpi dialüüsimembraani või antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaaliumisoolad, hepariin, 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, akuutne alkoholitarbimine, baklofeen, alfososiin, doksasosiin, prasosiin, tamsulosiin, terasosiin): hüpotensiooniohu võimendumine on ootuspärane (vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et renii-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerutalitluse langus (k.a äge neerupuudulikkus), esinemissageduse tõusuga, võrreldes vaid ühe RAAS-ile mõjuva ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Vasopressiivsed sümpatomimeetikumid ja teised ained, mis võivad vähendada Ampril'i

antihüpertensiivset toimet (nt isoproterenool, dobutamiin, dopamiin, epinefriin): soovitatav on jälgida vererõhku.

Allopurinool, immunosuppressandid, 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 suureneeda. Peab jälgima liitiumi taset.

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

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

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

##### *Rasedus*

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

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 raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovatakse kontrollida koljut ja neerufunktsiooni ultraheliuuringuga. Vastsündinuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, peab hoolega jälgima hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

##### *Imetamine*

Kuna andmed ramipriili kasutamise kohta imetamisperioodil on ebapiisavad (vt lõik 5.2), ei soovitata Ampril'i kasutada ning peab eelistama alternatiivseid ravimeid, mille imetamisaegne ohutusprofiil on paremini teada, eriti imetades vastsündinut või enneaegselt sündinut.

#### **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 köha ja hüpotensioonist tulenevad reaktsioonid. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödeem, hüperkaleemia, neeru või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutropeenia/agranulotsütoos.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud alljärgnevalt:

Väga sage ( $\geq 1/10$ )

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Eosinofiilia	Vere valgeliblede arvu langus (sh neutropeenia või agranulotsütoos), erütrotsüütide arvu langus, hemoglobiini langus, trombotsüütide arvu langus		Luuüdi kahjustus, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>					Anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid, tuumavastaste antikehade tõus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Vere kaaliumi-sisalduse tõus	Anoreksia, söögiisu langus			Vere naatriumi-sisalduse langus
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäire sh somnolentsus	Segasus-seisund		Tähelepanuhäire
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus	Vertiigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia	Treemor, tasakaaluhäire		Tserebraalne isheemia sh isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse langus, põletustunne, parosmia
<i>Silma kahjustused</i>		Nägemishäired, sh hägune nägemine	Konjunktiviit		
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			Kuulmise kahjustus, tinnitus		
<i>Südame häired</i>		Müokardi isheemia sh stenokardia või			



		müokardi- infarkt, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne turse			
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpo- tensioon, vähenenud ortostaatiline vererõhk, sünkoop	Nahaõhetus	Vaskulaarne stenoos, hüpo- perfusioon, vaskuliit		Raynaud' fenomen
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Mitteproduk- tiivne ärrituskõha, bronhiit, sinusiit, düsnoe	Bronhospasm, sh astma halvenemine, nasaalne turse			
<i>Seedetrakti häired</i>	Gastrointesti- naalne põletik, seedeärritus, ebamugavus- tunne kõhus, düspepsia, diarröa, iiveldus, oksendamine	Pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), pankrease ensüümide tõus, peensoole angioödeem, ülakõhu valu sh gastriit, kõhukinnisus, suukuivus	Glossiit		Aftiline stomatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Maksaensüü- mide ja/või konjugeeritud bilirubiini tõus	Kolestaatiline ikterus, hepato- tsellulaarne kahjustus		Äge maksa- puudulikkus, kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (fataalne lõpe on olnud väga erandlik)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Lööve, eriti makulo- papulaarne lööve	Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; sügelus, hüperhidroos	Eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühholüüs	Foto- sensi- tiivsus- reakt- sioon	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi- Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi ägenemine, psoriasiformne dermatiit, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või

					enanteem, alopeetsia
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Lihaspasmid, müalgia	Artralgia			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Neerukahjustus k.a äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, eelneva proteiinuuria halvenemine, vere ureasisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus			
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		Mööduv erektilne impotentsus, libiido langus			Günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Valu rindkeres, väsimus	Püreeksia	Asteenia		

### Lapsed

Ramipriili ohutust hinnati 325 2...16-aastaste laste ja noorukitega läbiviidud 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.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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 üldsirkulatsioonist 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 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 lõhustamise 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 mittermustanahalistel patsientidel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Antihüpertensiivsed omadused:

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.

Südamepuudulikkus:

Lisaks konventsionaalsele teraapiale diureetikumide ja südameglükosiididega on ramipriil olnud efektiivne New-Yorgi Südameeliidu II...IV funktsionaalse klassi patsientidel. Ravimil on esinenud kasulikke toimeid südame hemodünaamikale (vähenes vasak ja parem ventrikulaarne täituvusrõhk, vähenes totaalne perifeerne vaskulaarne resistentsus, suurenes südame väljalaskemaht ja paranes südameindeks). Vähenes ka neuroendokriinne aktivatsioon.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Kardiovaskulaarne preventatsioon/nefroprotektsioon

Teostatud platseebokontrolliga preventsooniuuringus (nn HOPE uuring) lisati rohkem kui 9200 patsiendil ramipriil tavapärasele ravile. Uuringusse kaasati suurenenud kardiovaskulaarse haiguse riskiga patsiendid, tulenevalt kas aterotrombootilisest kardiovaskulaarsest haigusest (eelnev südame pärgarterite haigus, insult või perifeersete veresoonte 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
	%	%		
<b>Kõik patsiendid</b>	<b>n=4645</b>	<b>N=4652</b>		
<b>Esmane kombineeritud tulemusnäitaja</b>	<b>14.0</b>	<b>17.8</b>	<b>0.78 (0.70...0.86)</b>	<b>&lt;0.001</b>
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
<b>Teised tulemusnäitajad</b>				
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 kindlaksmääratud alamuuritus MICRO-HOPE uuriti tavapärasele ravile lisatud 10 mg ramipriili mõju, võrreldes platseeboga, 3577 normotensiivsel või hüpertensiivsel patsiendil vanuses vähemalt  $\geq 55$  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 nefropaatiast tingitud kerge proteiinuuria (st keskmine valgueritus uriiniga  $> 1$  ja  $< 3$  g/24 h) või raske proteiinuuria ( $\geq 3$  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 -0,88 (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 ( $p=0,02$ ).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone 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 südame- või ajuveresoonehaigusega või II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas II tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonehaiguste tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (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 suremus ramipriiliga ravitud patsientide hulgas 16,9% ja platseeborühmas 22,6%. See tähendab suremuse 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) läbiviidud 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 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 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)

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 täheldatuist.

*Imetamine*

Ramipriili suukaudse 10 mg üksikannuse manustamisel ei ole ramipriili ja selle metaboliit rinnapiimast leitav. Mitmekordse annuse efekt ei ole teada.

*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 ramiprilaadiks. Ramiprilaadi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ilmnes 2...3 tunni jooksul. Ramiprilaadi 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. Korduva suukaudse manustamise uuringud on teostatud rottidel, koertel ja ahvidel. 3 liigil on täheldatud kõrvalkaldeid vereplasma elektrolüütide sisalduses ja verepildis. Ramipriili farmakodünaamilise aktiivsuse väljendusena on täheldatud jukstaglomerulaarse aparadi 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.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel, küülikutel ja ahvidel ei ilmnunud 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 pöördumatu neerukahjustuse (neeruvaagna laienemine).

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

Pöördumatut neerukahjustust täheldati väga noortel rottidel, kellele manustati ühekordne annus ramipriili.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumvesinikkarbonaat (E500)

Laktoosmonohüdraat

Kroskarmelloosnaatrium

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Naatriumstearüülfumaraat

Kollane raudoksiid (E172) - ainult 2,5 mg ja 5 mg tablettides

Punane raudoksiid (E172) - ainult 5 mg tablettides.

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tabletti OPA/Al/PVC/Al blistris ja karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

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 2,5 mg: 497105

Ampril 5 mg: 496705

Ampril 10 mg: 496805

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.12.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud novembris 2014**