

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ramipril Actavis 2,5 mg, tabletid  
Ramipril Actavis 5 mg, tabletid  
Ramipril Actavis 10 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg, 5 mg või 10 mg ramipriili.

INN. *Ramiprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 2,5 mg tablett sisaldab 150 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Üks 5 mg tablett sisaldab 92 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Üks 10 mg tablett sisaldab 184 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Ramipril Actavis 2,5 mg tabletid on helekollased, kapslikujulised, poolitusjoonega ühel küljel ja servadel, katmata lamedad tabletid suurusega 10,0 x 5,0 mm. Poolitusjoonega küljel on märgistus R2. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ramipril Actavis 5 mg tabletid on roosad, kapslikujulised, poolitusjoonega ühel küljel ja servadel, katmata lamedad tabletid suurusega 8,8 x 4,4 mm. Poolitusjoonega küljel on märgistus R3. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ramipril Actavis 10 mg tabletid on valge või valkja värvusega, kapslikujulised, poolitusjoonega ühel küljel ja servadel, katmata lamedad tabletid suurusega 11,0 x 5,5 mm. Poolitusjoonega küljel on märgistus R4. 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:

- Kujunemisejärgus 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 makroproetinuuriana  $\geq 3$  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

### Annustamine

#### Täiskasvanud

##### Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Pärast ravi alustamist Ramipril Actavis'ega 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 Ramipril Actavis'ega (vt lõik 4.4).

Hüpertensiivsetel patsientidel, kellel diureetikumi manustamist ei katkestata, peab alustama ravi Ramipril Actavis'ega annuses 1,25 mg. Peab kontrollima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust. Ramipril Actavis'e edasist annustamist tuleb kohandada vastavuses vererõhu sihtväärtusega.

##### Hüpertensioon

Annus peab olema individualiseeritud vastavuses patsiendiprofiili (vt lõik 4.4) ja kontrolliga vererõhu üle. Ramipril Actavis't võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teistesse ravimklassidesse kuuluvate antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

##### Algannus

Ravi Ramipril Actavis'ega peab alustama järk-järgult soovitusliku algannusega 2,5 mg ööpäevas.

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

##### Tiitrimine ja säilitusannus

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

##### Kardiovaskulaarne preventsioon

###### Algannus

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

##### Tiitrimine ja säilitusannus

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

Vt ka annustamine diureetikumidega ravitavatel patsientidel, eespool.

##### Neeruhaiguse ravi

###### Diabeedi ja mikroalbuminuuriaga patsientidel

###### Algannus

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

### Tiitrimine ja säilitusannus

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

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

#### Algannus

Soovituslik algannus on 1,25 mg Ramipril Actavis'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 1,25 mg üks kord ööpäevas.

### Tiitrimine ja säilitusannus

Ramipril Actavis'e 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 kahe manustamiskorra vahel päevas.

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 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 hemodialüüsiseansi.

#### *Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 5.2)*

Maksakahjustusega patsientidel võib alustada ravi Ramipril Actavis'ega ainult hoolika meditsiinilise järeelvalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg Ramipril Actavis'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 ramipriili kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1, 5.2 ja 5.3, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### **Manustamisviis**

Suukaudne.

Ramipril Actavis't soovitatakse võtta iga päev samal ajal.

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite suhtes.
- Varasem angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRA-dega).
- Ekstrakorporealsed ravimeetodid, milles veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ramipriiliga ei tohi ravida hüpotensiivseid või hemodünaamiliselt ebastabiilse seisundis patsiente.
- Ramipril Actavis'e samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **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 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 dehüdratatsiooni, hüповoleemia 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 neerufunktsiooni kahjustuse oht, eriti südame paispuudulikkusega patsientidel või pärast neerusiirdamist.

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

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

#### *Angioödeem*

AKE inhibiitoritega, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on teatatud angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Angioödeemi korral tuleb ravi Ramipril Actavis'ega 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 Ramipril Actavis'ega ravitavatel patsientidel on teatatud intestinaalse angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Need patsiendid kaebasid kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma).

#### *Desensitisatsioonigaegsed anafülaktilised reaktsioonid*

AKE inhibitsiooni korral suureneb anafülaktiliste ja anafülaktoidsete reaktsioonide tõenäosus ja raskusaste putukamürkide ja teiste allergeenide suhtes. Enne desensitisatsiooni peab kaaluma ravi ajutist katkestamist Ramipril Actavis'ega.

#### Hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoritega, sh Ramipril Actavis'ega 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 metboolse atsidoosi seisundis patsientidel. Kui ülalmainitud 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 lümfotsüütide 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 diferentsiaaldiagnoosimisel.

Ramipril Actavis sisaldab laktoosmonohüdraati. 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 anafülaktoidse reaktsiooni suurenenud ohtu tõttu (vt lõik 4.3). Kui selline ravi osutub vajalikuks, peab kaaluma teist tüüpi dialüüsimembraani või antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

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).

*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, alfososiin, doksasosiin,*

*prasosiin, tamsulosiin, terasosiin*): hüpotensiooniohu võimendumine on ootuspärane (vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

*Vasopressiivsed sümpatomimeetikumid ja teised ained (nt isoproterenool, dobutamiin, dopamiin, epinefriin), mis võivad vähendada Ramipril Actavis'e antihüpertensiivset toimet*: soovitatav on jälgida vererõhku.

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

*Liitumisolad*: 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*: Ramipril Actavis'e 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

Ramipril Actavis ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4) ning on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).
---

Epidemioloogilised andmed raseduse esimese trimestri vältel kasutatud AKE inhibiitorite teratogeense mõju avaldumise riski kohta ei ole lõplikud, siiski ei saa vähest riski tõusu võimalust välistada. Kui jätkuv AKE inhibiitorravi on vältimatu, tuleb patsientidel, kes plaanivad rasestumist, minna üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kohta on olemas ohutusosalased andmed raseduse ajal kasutamise kohta. Kui rasedus on tuvastatud, tuleb AKE inhibiitorravi koheselt katkestada ning vajadusel alustada alternatiivse antihüpertensiooni raviga.

AKE inhibiitorite/angiotensiin II retseptori antagonistide (AIIRA-d) kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimestel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, kolju luustumise pidurdumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3). Kui alates raseduse teisest trimestrist on kasutatud AKE inhibiitoreid, on soovitatav ultraheliga kontrollida loote koljut ja neerude tööd. Neid vastsündinuid, kelle emad on raseduse ajal AKE inhibiitoreid kasutanud, tuleb hoolikalt jälgida 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 ramipriili 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 järgneva annuse suurendamisi ei ole soovitatav juhtida sõidukit või käsitseda mehhanisme mitme tunni vältel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ramipriili ohutusprofili kuuluvad püsiv kuiv kõha ja hüpotensioonist tulenevad reaktsioonid. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödeem, 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
Vere ja lümfisüsteemi häired		Eosinofiilia	Vere valgeliblede arvu langus (sh neutropeenia või agranulotsütoos), erütrotsüütide arvu langus, hemoglobiini langus, trombotsüütide arvu langus		Luuüdi kahjustus, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired					Anafülaktilised või anafülaktoised reaktsioonid, antinukleaarsete antikehade tõus
Ainevahetuse- ja toitumishäired	Vere kaaliumisisalduse tõus	Anoreksia, söögiisu vähenemine			Vere naatriumisisalduse langus
Psühhiaatrilised häired		Depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäired sh somnolentsus	Segasusseisund		Tähelepanuhäire
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu	Vertigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia	Treemor, tasakaaluhäire		Tserebraalne isheemia sh isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse langus, põletustunne, parosmia
Silma kahjustused		Nägemishäired sh hägune nägemine	Konjunktiviit		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kuulmise kahjustus, tinnitus		
Südame häired		Müokardi isheemia sh stenokardia või müokardiinfarkt, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne turse			
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus,	Nahaõhetus	Vaskulaarne stenoos, hüpoperfusioon, vaskuliit		Raynaud' fenomen



	sünkoop				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Mitteproduktiivne ärritusköha, bronhiit, sinusiit, düspnoe	Bronhospasm, sh astma süvenemine, nina limaskestasturse			
Seedetrakti häired	Gastrointestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavustunne 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
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse ja/või konjugeeritud bilirubiini tõus	Kolestaatiline ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus		Äge maksa-puudulikkus, kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (fataalne lõpe on olnud väga erandlik)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, eriti makulopapulaarne	Angioödeem, väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; hüperhidroos, sügelus,	Eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühholüüs	Fotosensitiivsusreaktsioon	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi ägenemine, psoriasiformne dermatiit, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, alopeetsia
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid, müalgia	Artralgia			
Neerude ja kuseteede häired		Neerukahjustus sh äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, olemasoleva proteiinuuria halvenemine, vere ureasisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus			

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Mööduv erektiilne impotentsus, libiido langus			Günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, valu rindkeres	Püreksia	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 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, inhibeerib 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, samuti ka aktiivse vasodilataatori bradükiniini lõhustamist. Vähenenud angiotensiin II tekkimine ja bradükiniini lagunemise pärssimine viivad vasodilatatsioonini.

Kuna angiotensiin II stimuleerib ka aldosterooni vabanemist, põhjustab ramipriilaat aldosterooni sekretsiooni vähenemist. Ravivastus monoterapiaga 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 kõrgvererõhutõvega patsientidele alaneb vererõhk nii lamavas- 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 ülemääraast vererõhu tõusu.

### Südamepuudulikkus

Lisaks tavapärasele ravile diureetikumidega ja südameglükosiididega on ramipriil osutunud efektiivseks NYHA funktsionaalse klassi 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

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 AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga. ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

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

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

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

### *Kardiovaskulaarne preventsoon/nefroproteksioon*

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 alamuuringus MICRO-HOPE uuriti tavapärasele ravile lisatud 10 mg ramipriili mõju, võrreldes platseeboga, 3577 normotensiiivsel või hüpertensiiivsel 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 ramipriili ravi mõju glomerulaarfiltratsiooni (GFR) languse määrale 352 normotensiiivsel või hüpertensiiivsel patsiendil (vanuses 18...70 aastat), kellel oli kroonilisest mittediabeetilistest nefropaatiast tingitud kerge proteiinuuria (st keskmine valgureritus 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 ilmnenud kasu tõttu ennetähtaegselt lõpetatud patsientide drupp) 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 ( $p=0,02$ ).

#### *Müokardiinfarkti järgne sekundaarpreventsioon*

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

#### Lapsed

Randomiseeritud, topeltblindas, 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. Neljanda 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, topeltblindas ravimikatkestamisega uuringus, kus demonstreeriti nii diastoolse kui ka süstoolse vererõhu mõõdukat tõusu, aga statistiliselt olulist naasmist algväärtuseni ei toimunud üheski kolmest ramipriili annusegrupis 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 seedetraktis kiiresti ja saavutab maksimaalse kontsentratsiooni vereplasmas ühe 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 püütasakaalu kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu neljandal ravipäeval.

#### Jaotumine

Ramipriil seondub plasmavalkudega ligikaudu 73% ja ramipriilaat ligikaudu 56%.

#### Biotransformatsioon

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

#### Eritumine

Metaboliitide eritumine on peamiselt renaalne.

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

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

#### Imetamine

Ühekordse ramipriili suukaudse annuse manustamisel jäi ramipriili ja tema metaboliitide 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.

### Lapsed

Ramipriili farmakokineetikat uuriti 30-12...16 aastasel hüpertensiooniga lapsel kehakaaluga  $\geq 10$  kg. Annuse 0,05...0,2 mg/kg järgselt metaboliseerus ramipriil kiiresti ja ulatuslikult ramipriilaadiks. Ramipriilaadi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ilmnis 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.

Korduva suukaudse manustamise uuringud on teostatud rottidel, koertel ja ahvidel. Kõigil kolmel liigil on täheldatud kõrvalekaldeid 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.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel, küülikutel ja ahvidel ei ilmnunud mingeid teratogeenseid omadusi. Ei isas- ega ka emasrottide fertiilsus ei kahjustunud.

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

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumvesinikkarbonaat,  
laktoosmonohüdraat,  
kroskarmelloosnaatrium,  
preželatiniseerituditärklis,  
naatriumstearüülfumaraat.

Värvained: kollane raudoksiid E172 (ainult 2,5 ja 5 mg tablettides),  
punane raudoksiid E172 (ainult 5 mg tablettides).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Blistrid: Hoida originaalpakendis.

Tabletipurk: Hoida purk tihedalt suletuna (ainult 5 mg ja 10 mg tablettidele).

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

Blisterpakend (Al/Al) ja/või

PP(polüüpüleen)-purk (Securitainer) koos kuivatusaine ja PE(polüetüleen)-kattega. (5 mg ja 10 mg tablettidele).

Pakendi suurus: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 90, 98 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Nordic AS,  
Ørnegårdsvej 16,  
2820 Gentofte,  
Taani

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ramipril Actavis 2,5 mg: 479805

Ramipril Actavis 5 mg: 479905

Ramipril Actavis 10 mg: 479605

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.10.2008

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015**