

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ramikor 2,5 mg, tabletid

Ramikor 5 mg, tabletid

Ramikor 10 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ramikor 2,5 mg tabletid: 1 tablett sisaldab 2,5 mg ramipriili.

Ramikor 5 mg tabletid: 1 tablett sisaldab 5 mg ramipriili.

Ramikor 10 mg tabletid: 1 tablett sisaldab 10 mg ramipriili.

INN. *Ramiprilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

2,5 mg tablett: piklik (15 x 6,5 mm) tähniline helekollane, ühel küljel asuva poolitusjoonega tablett.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

5 mg tablett: piklik (15 x 6,5 mm) tähniline heleroosa, ühel küljel asuva poolitusjoonega tablett. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

10 mg tablett: piklik (15 x 6,5 mm) valge kuni koltunudvalge, ühel küljel asuva poolitusjoonega tablett. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalse 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  $\geq 3$  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

Ramicori soovitatakse võtta iga päev samal ajal.

Ramicori võib võtta enne sööki, söögi ajal või pärast seda, sest toit ei mõjuta ravimi biosaadavust (vt lõik 5.2). Ramicor tuleb koos vedelikuga alla neelata. Seda ei tohi närida ega purustada.

### Täiskasvanud

#### Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Pärast ravi alustamist Ramicoriga võib tekkida hüpotensioon; selle teke on tõenäolisem patsientidel, kes 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 Ramicoriga (vt lõik 4.4).

Hüpertensioosel patsientidel, kellel diureetikumi manustamist ei katkestata, peab alustama ravi Ramicoriga annuses 1,25 mg. Peab kontrollima neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust. Ramicori edasist annust tuleb kohandada vastavuses vererõhu sihtväärtusega.

### *Hüpertensioon*

Annus peab olema individualiseeritud vastavuses patsiendiprofiili (vt lõik 4.4) ja kontrolliga vererõhu üle. Ramicori võib kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teise ravimklassi kuuluvate antihüpertensivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### Algannus

Ravi Ramicoriga 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 järeelvalve all (vt lõik 4.4).

### Tiitrimine ja säilitusannus

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

### *Kardiovaskulaarne preventatsioon*

#### Algannus

Soovituslik algannus on 2,5 mg Ramicori 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 Ramicori üks kord ööpäevas.

Vt ka annustamine diureetikumidega ravitavatel patsientidel, eespool.

#### *Neeruhaiguse ravi*

##### Diabeedi ja mikroalbuminuuriaga patsientidel

###### Algannus

Soovituslik algannus on 1,25 mg Ramicori 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 Ramicori üks kord ööpäevas.

###### Tiitrimine ja säilitusannus

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

##### Patsientidele mittediabeetilise nefropaatiaga, määratletuna makroproteinuuriana $\geq 3$ mg ööpäevas.

###### Algannus

Soovituslik algannus on 1,25 mg Ramicori 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

Ramicori 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 mis tahes suurendamise korral.

#### Eripopulatsioonid

##### *Neerukahjustus*

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 hemodialüüsideanssi.

##### *Maksakahjustus (vt lõik 5.2)*

Maksakahjustusega patsientidel võib alustada ravi Ramicoriga ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg Ramicori.

##### *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 ramipriili kohta on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1, 5.2 ja 5.3, kuid spetsiifilisi soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### Manustamiviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Varasem angioödeem (päriilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRA-dega).
- Ekstrakorporaalsed ravimeetodid, milles veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral.

- Raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ramipriiliga ei tohi ravida hüpotensiivseid või hemodünaamiliselt ebastabiilses seisundis patsiente.
- Ramacor'i samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga. Ravi ramipriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Eripopulatsioonid

##### *Rasedus:*

- Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega, nagu ramipriil, ega 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 inhibiitori/AIIRA-ga. Raseduse diagnoosimisel peab ravi AKE inhibiitori/AIIRA-ga otsekohe lõpetama ja vajadusel alustama asjakohast alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).
- *Hüpotensioonist eriti ohustatud patsiendid*
  - *Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiendid*  
Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemiga patsiente ohustab väljendunud vererõhu langus ja neerufunktsiooni halvenemine AKE pärssimise tõttu, eriti kui AKE inhibiitorit või kaasuvat diureetikumi manustatakse või annust suurendatakse esimest korda.

Reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi märkimisväärne aktiveerumine on ootuspärane ja meditsiiniline järelvalve koos vererõhu jälgimisega vajalik nt alljärgnevatel juhtudel:

- raske hüpertensiooniga patsiendid
- dekompenseeritud südame paispuudulikkusega patsiendid
- hemodünaamiliselt olulise vasaku 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, hüповoleemia või sooladefitsiidi korrigeerimist enne ravi alustamist (südamepuudulikkusega patsientidel peab sellist korrigeerimist siiski hoolega kaaluma vedelikumahu ületäitmisohu tõttu).

- *Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine*  
On tõendeid, et samaaegne AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite või aliskireeni kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja halvenenud neerufunktsiooni (sealhulgas äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei ole RAAS-i kahekordne blokeerimine AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite või aliskireeni kombineeritud kasutamise abil soovitatav (vt lõigud 4.5 ja 5.1).  
Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult arsti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptorite blokaatoreid ei tohi samaaegselt kasutada diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

- Müokardiinfarkti järgne mööduv või püsiv südamepuudulikkus
- Ägeda hüpotensiooni korral südame- või ajuisheemiast ohustatud patsiendid  
Ravi alfaasis on vajalik spetsiaalne meditsiiniline järelvalve.
- *Eakad*  
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 neerukahjustuse oht, eriti südame paispuudulikkusega patsientidel või pärast neerusiirdamist.

### Ülitundlikkus/ angioödeem

AKE inhibiitoritega, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on teatatud angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast Ramicori annust. Ravi Ramicoriga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

AKE inhibiitoritega, sh Ramicoriga ravitavatel patsientidel on teatatud intestinaalse angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma).

Angioödeemi korral tuleb ravi Ramicoriga katkestada.

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

### Desensitisatsiooniga seotud 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 Ramicoriga.

### Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia/ seerumi kaaliumisisaldus

Mõnedel patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, sh Ramicoriga, on täheldatud hüperkaleemiat.

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest inhibeerivad aldosterooni vabanemist.

Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda neerutalitluse häirega, üle 70-aastastel, kontrollimatu suhkurtõvega patsientidel ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid), kaaliumi säästvaid diureetikume ja teisi seerumi kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid, nt trimetoprimi või kotrimoksasooli ehk trimetoprimi/sulfametoksasooli, ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. Kui ülalmainitud ainete samaaegne kasutamine osutub vajalikuks, on soovitatav regulaarselt jälgida seerumi kaaliumi sisaldust. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid

diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

#### Elektrolüütide jälgimine: hüponatreemia

Mõnedel ramipriiliga ravitud patsientidel on täheldatud antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi (SIADH) ja sellest tulenevat hüponatreemiat. Eakatel ja teistel patsientidel, kellel esineb hüponatreemia risk, on soovitatav regulaarselt jälgida seerumi naatriumi sisaldust.

#### Neutropeenia/agranulotsütoos

Harva on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi nagu ka trombotsütopeeniat ja aneemiat ning teatud 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 väikese reniini sisaldusega hüpertensiooni suuremast esinemissagedusest mustanahaliste populatsioonis.

#### Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Iseloomulik on mitteproduktiivne, püsiv köha, mis taandub pärast ravi lõppu. AKE inhibiitorist indutseeritud köha tuleb arvesse võtta köha diferentsiaaldiagnostikas.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilised andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite või aliskireeni kombineeritud kasutamisega on seotud suurema kõrvaltoimete, nagu hüpotensiooni, hüperkaleemia ja halvenenud neerufunktsiooni (sh äge neerupuudulikkus) esinemissagedusega, võrreldes ainult ühe RAAS-i toimiva aine kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Vastunäidustatud kombinatsioonid

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

*Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski:* AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitrili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

*Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski:* AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine neprilüsiini inhibiitorite (nt ratsekadotriil), mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja dipeptidüül-peptidaas-IV inhibiitoritega (nt vildagliptiin) võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4). Ravi alustamisel tuleb olla ettevaatlik.

*Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja teised plasma kaaliumisisaldust suurendavad toimeained (sh angiotensiin II antagonistid, takroliimus):* Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel ramipriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka ramipriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Seetõttu ei ole ramipriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

*Tsüklosporiin:* AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

*Hepariin:* AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida 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 Ramicori 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 sisaldust taset.

*Antidiabeetilised ravimid, sh insuliin:* võivad tekkida hüpoglükeemilised reaktsioonid. Soovitatakse jälgida vere glükoosisisaldust.

*Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja atsetüülsalitsüülhape:* Ramicori antihüpertensiivse toime nõrgenemine on ootuspärane. Samaaegne ravi AKE inhibiitorite ja MSPVA-dega võib suurendada neerufunktsiooni halvenemist ja hüperkaleemia ohtu.

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Ramicori ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4) ja see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

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



diagnoosimisel peab ravi AKE inhibiitoriga otsekohe lõpetama ja vajadusel alustama asjakohast alternatiivset ravi.

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

#### Imetamine

Kuna andmed ramipriili kasutamise kohta imetamisperioodil on ebapiisavad (vt lõik 5.2), ei soovitata ramipriili kasutada ning peab eelistama alternatiivseid ravimeid, mille imetamisega 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 ennekohe ravi alguses või ravimi vahetamisel. Pärast esimest annust ja järgnevat annuse suurendamist ei ole soovitatav juhtida sõidukit või käsitseda mehhanisme mitme tunni vältel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ramipriili ohutusprofiili kuuluvad püsivalt kuiva köha ja hüpotensioonist tulenevad reaktsioonid. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödem, hüperkaleemia, neeru- või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutropeenia/agranulotsütoos.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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 ( $\geq 1/10\ 000$  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>Esinemissagedus/ Organsüsteemi klass</b>	<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 vähenemine (sh neutropeenia või agranulotsütoos), erütrotsüütide arvu vähenemine, hemoglobiini sisalduse vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine		Luuüdi kahjustus, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia

<i>Immuunsüsteemi häired</i>					Anafülaktilised või anafülaktoised reaktsioonid, antinukleaarsete antikehade arvu suurenemine
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Vere kaaliumi sisalduse suurenemine	Anoreksia, söögiisu halvenemine			Vere naatriumi sisalduse vähenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäire, sh somnolentsus	Segasusseisund		Tähelepanuhäire
<i>Endokriin-süsteemi häired</i>					Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus	Vertiigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia	Treemor, tasakaaluhäire		Tserebraalne isheemia, sh isheemiline insult ja transitoorne isheemiline atakk, 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 müokardiinfarkt, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne turse			
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, minestus	Nahaõhetus	Vaskulaarne stenoos, hüpoperfusioon, vaskuliit		Raynaud' sündroom

<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Mitte-produktiivne kuiv köha, bronhiit, sinusiit, düspnoe	Bronhospasm, sh astma halvenemine, nina limaskestastursete			
<i>Seedetrakti häired</i>	Gastro-intestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, diarröa, iiveldus, oksendamine	Pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), kõhunäärme ensüümide sisalduse suurenemine, peensoole angioödeem, ülakõhu valu, sh gastriit, kõhukinnisus, suukuivus	Glossiit		Aftiline stomatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Maksaensüümide ja/või konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine	Kolestaatiline ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus		Äge maksapuudulikkus, kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (väga harva surmaga lõppenud)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Lööve, eriti makulopapuloosne	Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda surmaga; sügelus, hüperhidroos	Eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühholüüs	Valgustundlikkusreaktsioon	Toksiline epidermolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi raskemine, psoriasiformne dermatiit, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, alopeetsia
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Lihasspasmid, müalgia	Artralgia			

<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, eelneva proteiinuuria halvenemine, vere urea sisalduse suurenemine, vere kreatiniini sisalduse suurenemine			
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		Möödud erektsioonihäire, libiido vähenemine			Günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Valu rindkeres, väsimus	Püreksia	Asteenia		

### Lapsed

Ramipriili ohutust jälgiti kahes kliinilises uuringus 325 lapsel ja noorukil vanuses 2...16 aastat. Kuigi kõrvaltoimete olemus ja raskusaste on sarnane nendega, mis esinevad täiskasvanutel, on järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus lastel suurem:

- tahhükardia, ninakinnisus ja nohu: lastel sage (st  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja täiskasvanutel aeg-ajalt (st  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- konjunktiviit: lastel sage (st  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja täiskasvanutel harv (st  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- treemor ja urtikaaria: lastel aeg-ajalt (st  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja täiskasvanutel harv (st  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

Üldine ramipriili ohutusprofiil lastel ei erine oluliselt täiskasvanute ohutusprofiilist.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

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

### Ravi

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, 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. Keskmise ravivastus monoterapiale AKE inhibiitoriga oli mustanahalistel (afro-ameerika päritolu) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt väikese reniini sisaldusega hüpertensiivne populatsioon) väiksem 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 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 täitumiserõhk, vähenes kogu perifeerne vaskulaarne resistentsus, suurenes südame väljalaskemaht ja paranes südameindeks). Samuti vähendab neuroendokriinide aktiveerimist.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Kardiovaskulaarne preventatsioon/nefroprotektsioon

Teostatud platseebokontrolliga preventiooniuuringus (nn HOPE uuring) lisati üle 9200 patsiendile ramipriil tavapärasele ravile. Uuringusse kaasati suurenenud kardiovaskulaarse haiguse riskiga patsiendid, tulenevalt kas ateroskleroosist 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 eraldi võetuna 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 mis tahes 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-l normotensiiivsel või hüpertensiiivsel patsiendil vanuses vähemalt  $\geq 55$  aastat (ilma vanuse ülapiirita), enamuses 2. tüüpi diabeediga (ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskifaktoriga).

Esmane analüüs näitas, et 117-l (6,5%) ramipriiliga ravitud patsiendil ja 149-l (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, platseebokontrolliga REIN uuringuga sooviti hinnata ramipriiliga ravimõju glomerulaarfiltratsiooni (GFR) languse määrale 352-l normotensiiivsel või hüpertensiiivsel patsiendil (vanuses 18...70 aastat), kellel oli kroonilisest mittediabeetilise 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 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 ( $p = 0,02$ ).

#### Renii-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine

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 AKE inhibiitori ja angiotensin II retseptori blokaatori kombinatsiooni kasutamist.

Uuring ONTARGET viidi läbi eelneva kardiovaskulaarse või tserebrovaskulaarse haiguse või 2. tüüpi diabeediga ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D oli uuring 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Need uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni suurenenud riski võrreldes monoteerapiaga. Arvestades nende ravimite sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi, on need tulemused asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensin II retseptori blokaatorite kohta.

Seetõttu ei tohi AKE inhibiitoreid ja angiotensin II retseptori blokaatoreid diabeetilise nefropaatiaga patsientidel samal ajal kasutada.

Uuringu ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) eesmärk oli hinnata kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või angiotensin II retseptori blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, kardiovaskulaarhaigus või mõlemad. Suurenenud ohutusnäitajate riski tõttu lõpetati uuring varakult. Kardiovaskulaarset suremust ja insulti esines võrreldes platseeborühmaga aliskireenirühmas arvuliselt rohkem ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni kahjustus) 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 suremuse absoluutset vähenemist 5,7% ja suhtelise riski vähenemist 27% (95% CI [11%...40%]).

#### Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus said 244 hüpertensiooniga (73% primaarse hüpertensiooniga) last vanuses 6...16 aastat kehakaalu alusel kas väikese, keskmise või suure annuse ramipriili, et saavutada ramipriili plasmakontsentratsioon, mis vastaks täiskasvanute annustele 1,25 mg, 5 mg ja 20 mg. 4. nädala lõpuks oli ramipriil ebaefektiivne süstoolse vererõhu langetamiseks, kuid suurima annuse manustamisel langetas diastoolset vererõhku. Nii keskmine kui ka suur annus ramipriili alandasid kinnitatud hüpertensiooniga lastel oluliselt nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku.

Seda toimet ei täheldatud 4-nädalases, randomiseeritud, topeltpimedas, suurenevate annustega platseebokontrollitud uuringus, kus 218 last vanuses 6...16 aastat (75% primaarse hüpertensiooniga) said ramipriili kehakaalu alusel kas väikeses (0,625 mg...2,5 mg), keskmises (2,5 mg...10 mg) või suures (5 mg...20 mg) annuses. Nii diastoolne kui ka süstoolne vererõhk näitasid tagasihoidlikku langust, kuid mitte olulist jõudmist esialgsele tasemele. Uuritud pediaatrilises populatsioonis ei reageerinud ramipriil annusele lineaarselt.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### 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%.

#### 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 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.

#### Imetamine

Pärast ramipriili ühekordse annuse manustamist jäid ramipriili ja selle metaboliidi kontsentratsioon rinnapiimas allapoole mõõdetavat taset. Korduva manustamise efekt ei ole teada.

#### Teised eripopulatsioonid

##### *Neerukahjustus (vt lõik 4.2)*

Ramipriilaadi renaalne eritumine on kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel vähenenud ja ramipriilaadi renaalne kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Selle tulemuseks on ramipriilaadi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis väheneb aeglasemalt kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

##### *Maksakahjustus (vt lõik 4.2)*

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel oli hepaatiliste esteraaside vähenenud aktiivsuse tõttu ramipriili metabolism ramipriilaadiks aeglustunud ja ramipriili sisaldus vereplasmas suurem. Ramipriilaadi maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas nendel patsientidel ei erine siiski normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuist.

#### Lapsed

Ramipriili farmakokineetilist profiili uuriti 30-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 2...16 aastat kehakaaluga > 10 kg. Pärast 0,05...0,2 mg/kg annuse manustamist metaboliseeriti ramipriil kiirelt ja ulatuslikult ramipriilaadiks. Maksimaalne ramipriilaadi plasmakontsentratsioon saavutati 2...3 tunniga. Ramipriilaadi kliirens korreleerus suures osas nii kehakaaluga ( $p < 0,01$ ) kui ka annusega ( $p < 0,001$ ). Kliirens ja jaotusruumala suurenesid laste vanuse suurenedes igas annustamisrühmas.

0,05 mg/kg annus saavutas lastel ekspositsioonitaseme, mis oli võrreldav täiskasvanute omaga, kes said ramipriili annuses 5 mg. 0,2 mg/kg annus lastel tõi kaasa kõrgema ekspositsioonitaseme, kui on soovituslik maksimaalne ööpäevane annus (10 mg) täiskasvanutele.

### **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 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. Ühekordse ramipriili annuse manustamisel väga noortele rottidele on täheldatud pöördumatut neerukahjustust.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel, jänestel ja ahvidel ei ilmnenud 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 ega genotoksilisi omadusi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos

Eelželatineeritud (maisi)tärklis

Sadestatud ränidioksiid (E551)

Glütsiinvesinikkloriid (E640)

Glütserooldibehenaat

Lisaks Ramicor 2,5 mg tablettidel: kollane raudoksiid (E172)

Lisaks Ramicor 5 mg tablettidel: punane raudoksiid (E172).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

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

Tabletid on pakendatud alumiinium/LDPE//LDPE/alumiiniumribadesse, OPA/alumiinium/PE//PE/alumiiniumblistritesse või OPA/alumiinium/PVC// PVC/alumiiniumblistritesse karbis.

Pakendi suurused:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 100 x 1, 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

HEXAL AG  
Industriestr. 25  
83607 Holzkirchen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ramicor 2,5 mg: 453304  
Ramicor 5 mg: 453704  
Ramicor 10 mg: 453804

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2004  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2020