

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ramipril TAD, 1,25 mg tabletid  
Ramipril TAD, 2,5 mg tabletid  
Ramipril TAD, 5 mg tabletid  
Ramipril TAD, 10 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Ramipril TAD 1,25 mg tablett sisaldab 1,25 mg ramipriili.  
Iga Ramipril TAD 2,5 mg tablett sisaldab 2,5 mg ramipriili.  
Iga Ramipril TAD 5 mg tablett sisaldab 5 mg ramipriili.  
Iga Ramipril TAD 10 mg tablett sisaldab 10 mg ramipriili.

INN. *Ramiprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

|         | 1,25 mg<br>tabletid | 2,5 mg<br>tabletid | 5 mg<br>tabletid | 10 mg<br>tabletid |
|---------|---------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| laktoos | 75,53 mg            | 150,86 mg          | 91,65 mg         | 183,54 mg         |

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

1,25 mg tabletid: valged kuni valkjad kapslikujulised katmata lamedad tabletid (8,0 × 4,0 mm).  
2,5 mg tabletid: kollased kapslikujulised katmata lamedad tabletid (10,0 × 5,0 mm).  
5 mg tabletid: roosad kapslikujulised katmata lamedad tabletid (8,8 × 4,4 mm).  
10 mg tabletid: valged kuni valkjad kapslikujulised katmata lamedad tabletid (11,0 × 5,5 mm).

### 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

≥ 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

Ravi alguses Ramipril TAD'i tablettidega võib tekkida hüpotensioon; see on tõenäolisem neil patsientidel, keda samal ajal ravitakse diureetikumidega. Seega tuleb olla ettevaatlik, sest neil patsientidel võib tekkida hüpovolemia ja/või elektrolüütide puudus.

Kui võimalik, tuleb diureetikumi manustamine katkestada 2...3 päeva enne ravi algust Ramipril TAD'i tablettidega (vt lõik 4.4).

Hüpertensioonilistel patsientidel, kelle diureetikumravi ei katkestata, tuleb ravi Ramipril TAD'i tablettidega alustada annusega 1,25 mg. Jälgida tuleb neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust. Järgnevad Ramipril TAD'i tablettide annused tuleb kohandada eesmärgiks seatud vererõhuväärtustele.

#### *Arteriaalne hüpertensioon*

Annus tuleb määrata individuaalselt patsiendi profiili järgi (vt lõik 4.4) ja vererõhu kontrolli alusel. Ramipril TAD'i tablette võib kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimite klassidega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### Algannus

Ravi Ramipril TAD'i tablettidega tuleb alustada soovitatava algannusega 2,5 mg ööpäevas ja annust järk-järgult suurendada.

Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemiga (RAAS) patsientidel võib algannuse võtmise järel tekkida vererõhu liigne langus. Neile patsientidele on soovitatav algannus 1,25 mg ja ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all (vt lõik 4.4).

#### Tiitrimine ja säilitusannus

Eesmärgiks seatud vererõhuväärtuste saavutamiseks võib annust progresseeruvalt kahekordistada 2...4-nädalase intervalliga; maksimaalne lubatud Ramipril TAD'i annus on 10 mg ööpäevas. Tavaliselt manustatakse ööpäevane annus ühe korraga.

#### *Kardiovaskulaarne preventsioon*

#### Algannus

Soovitatav algannus on 2,5 mg Ramipril TAD'i üks kord ööpäevas.

#### Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt sellest, kuidas patsient toimeainet talub, tuleb annust järk-järgult suurendada. Soovitatav on annus pärast ühte või kahte ravinädalat kahekordistada, seejärel pärast veel kahe kuni kolme nädala möödumist suurendada annus sihtsäilitusannuseni – 10 mg Ramipril TAD'i üks kord ööpäevas.

Vaadake ka ülalkirjeldatud annustamisjuhiseid diureetikumravi saavate patsientide puhul.

#### *Neeruhaiguste ravi*

#### Diabeedi ja mikroalbuminuuria patsiendid

### Algannus

Soovitav algannus on 1,25 mg Ramipril TAD'i üks kord ööpäevas.

### Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt sellest, kuidas patsient toimeainet talub, tuleb annust seejärel järk-järgult suurendada. Soovitav on üks kord ööpäevas võetava annuse kahekordistamine 2,5 mg-ni kahe nädala pärast ja seejärel veel kahe nädala möödudes 5 mg-ni.

### Diabeedi ja vähemalt ühe kardiovaskulaarse riskiteguriga patsiendid

#### Algannus

Soovitav algannus on 2,5 mg Ramipril TAD'i üks kord ööpäevas.

#### Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt sellest, kuidas patsient toimeainet talub, tuleb annust seejärel suurendada. Soovitav on ööpäevase Ramipril TAD'i annuse kahekordistamine 5 mg-ni ühe kuni kahe nädala pärast ja seejärel veel kahe kuni kolme nädala möödudes 10 mg-ni. Sihtannus on 10 mg ööpäevas.

### Makroproteinuuria ( $\geq 3$ g ööpäevas) alusel määratletud mittediabeetilise nefropaatiaga patsiendid

#### Algannus

Soovitav algannus on 1,25 mg Ramipril TAD'i üks kord ööpäevas.

#### Tiitrimine ja säilitusannus

Sõltuvalt sellest, kuidas patsient toimeainet talub, tuleb annust seejärel suurendada. Soovitav on üks kord ööpäevas võetava annuse kahekordistamine 2,5 mg-ni kahe nädala pärast ja seejärel veel kahe nädala möödudes 5 mg-ni.

### Sümptomaatiline südamepuudulikkus

#### Algannus

Soovitav algannus diureetikumraviga stabiliseeritud patsientidele on 1,25 mg ööpäevas.

#### Tiitrimine ja säilitusannus

Ramipril TAD'i tuleb tiitrida ühe kuni kahe nädala tagant annust kahekordistades, kuni saavutatakse maksimaalne ööpäevane annus 10 mg. Eelistatav on kaks manustamiskorda ööpäevas.

### Ägeda müokardiinfarkti järgne sekundaarpreventsioon südamepuudulikkuse korral

#### Algannus

Pärast 48 tunni möödumist müokardiinfarktist on kliiniliselt ja hemodünaamiliselt stabiilsel patsiendil algannus 2,5 mg kaks korda ööpäevas kolme päeva jooksul. Kui patsient ei talu algannust 2,5 mg, tuleb manustada 1,25 mg kaks korda ööpäevas kahe päeva jooksul enne annuse suurendamist 2,5 mg-ni ja 5 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui annust ei saa suurendada 2,5 mg-ni kaks korda ööpäevas, tuleb ravi lõpetada.

Vaadake ka ülalkirjeldatud annustamisjuhiseid diureetikumravi saavate patsientide puhul.

#### Tiitrimine ja säilitusannus

Seejärel suurendatakse ööpäevast annust, kahekordistades seda 1...3-päevaste intervallidega kuni sihtsäilitusannuseni 5 mg kaks korda ööpäevas.

Võimaluse korral jagatakse säilitusannus kahele manustamiskorrale ööpäevas.

Kui annust ei saa suurendada 2,5 mg-ni kaks korda ööpäevas, tuleb ravi lõpetada. Raske (NYHA järgi IV klassi) südamepuudulikkusega patsientide ravis kohe pärast müokardiinfarkti ei ole veel piisavalt kogemusi. Kui neid patsiente otsustatakse ravida, on soovitatav alustada ravi 1,25 mg annusega üks kord ööpäevas ja annuse suurendamisel tuleb olla eriti ettevaatlik.

## Patsientide erirühmad

### *Neerukahjustusega patsiendid*

Neerukahjustusega patsientide ööpäevane annus tuleb kohandada kreatiniini kliirensile (vt lõik 5.2):

- kui kreatiniini kliirens on  $\geq 60$  ml/min, ei ole vaja algannust (2,5 mg ööpäevas) kohandada; maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg;
- kui kreatiniini kliirens on 30...60 ml/min, ei ole vaja algannust (2,5 mg ööpäevas) kohandada; maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg;
- kui kreatiniini kliirens on 10...30 ml/min, on algannus 1,25 mg ööpäevas ja maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg;
- hemodialüüsitavatel hüpertensiivsetel patsientidel: ramipriil on mõningal määral dialüüsitav; algannus on 1,25 mg ööpäevas ja maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg; ravim tuleb manustada mõned tunnid pärast hemodialüüsi lõppu.

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

Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi Ramipril TAD'iga alustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all ja maksimaalne ööpäevane annus on 2,5 mg Ramipril TAD'i.

### *Eakad*

Algannused peavad olema väiksemad ja järgnev annuse tiitrimine olema astmelisem, sest kõrvaltoimete tekkimise võimalus on suurem, eriti väga eakatel ja nõrkadel patsientidel. Tuleb kaaluda vähendatud algannuse (1,25 mg ramipriili) kasutamist.

### *Lapsed*

Ramipriili ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Praegu teadaolevad andmed Ramipril TAD'i kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1, 5.2 ja 5.3, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

## Manustamisviis

Suukaudne.

Ramipril TAD'i tablette on soovitatav võtta iga päev ühel ja samal ajal.

Ramipril TAD'i tablette võib võtta enne või pärast sööki või söögi ajal, sest võtmine koos toiduga ei mõjuta selle ravimi biosaadavust (vt lõik 5.2).

Ramipril TAD'i tablett tuleb alla neelata koos vedelikuga. Seda ei tohi katki närida ega purustada.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või teiste AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitorite suhtes.
- Anamneesis angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna ravist AKE inhibiitorite või AIIRA-dega).
- Ekstrakorporaalsed (kehavälised) raviviisid, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või ainsa funktsioneeriva neeru arteri stenoos.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ramipriili ei tohi kasutada hüpotensiooniga ega hemodünaamiliselt ebastabiilsetel patsientidel.
- Ramipril TAD'i 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).
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Ramipril TAD'iga 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**

## Patsientide erirühmad

### *Rasedus*

AKE inhibiitorite, nagu ramipriili või angiotensiin II retseptori antagonistide (AIIRA-de) kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitorite/AIIRA-dega on hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõendatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Kui diagnoositakse rasedus, tuleb ravi AKE inhibiitorite/ AIIRA-dega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### *Patsiendid, kelle puhul on suurem risk hüpotensiooni tekkeks*

#### *- Tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemiga patsiendid*

Tugevalt aktiveerunud RAAS-iga patsientidel on risk ägedaks väljendunud vererõhu languseks ja neerufunktsiooni halvenemiseks AKE inhibeerumise tõttu, eriti juhul, kui AKE inhibiitorit või diureetikumi manustatakse esimest korda või kui annust suurendatakse esimest korda.

RAAS-i märkimisväärne aktiveerumine on eeldatav ja meditsiiniline jälgimine, sh vererõhu monitooring, on vajalik nt:

- raske hüpertensiooniga patsientidel;
- dekompenseeritud südame paispuudulikkusega patsientidel;
- hemodünaamiliselt olulise vasaku vatsakese sisse- või väljavoolu takistusega (nt aordi- või mitraalklapi stenoos) patsientidel;
- unilateraalse neeruarteri stenoosiga ja teise funktsioneeriva neeruga patsientidel;
- vedeliku- või soolavaegusega või sellest ohustatud patsientidel (sh diureetikume tarvitavad patsiendid);
- maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsientidel;
- patsientidel ulatusliku operatsiooni ajal või anesteesia ajal preparaatidega, mis põhjustavad hüpotensiooni.

Üldiselt on enne ravi alustamist soovitatav dehüdratsioon, hüpovolemia või sooladefitsiit korrigeerida (südamepuudulikkusega patsientidel tuleb korrigeerimist hoolikalt kaaluda vedelikumahu ületäitmise tekkeriski suhtes).

#### *- Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse 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.

#### *- Müokardiinfarkti järgne mööduv või püsiv südamepuudulikkus*

#### *- Ägeda hüpotensiooni korral südame- või ajuisheemia riskiga patsiendid*

Ravi algfaasis on vajalik spetsiaalne meditsiiniline järelevalve.

### *Eakad*

Vt lõik 4.2.

### Operatsioonid

Soovitatav on võimalusel katkestada ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, näiteks ramipriiliga, üks päev enne operatsiooni.

### Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni tuleb hinnata enne ravi ja ravi ajal ning annust tuleb eriti ravi algusnädalatel kohandada. Eriti hoolikalt tuleb jälgida neerukahjustusega patsiente (vt lõik 4.2). On risk neerufunktsiooni halvenemiseks, eriti südamepuudulikkusega patsientidel või pärast neerusiirdamist.

#### Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitoritega, sh ramipriiliga ravitud patsientide puhul on teatatud angioödeemist (nt hingamisteede või keele turse, koos respiratoorse kahjustusega või ilma) (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 ramipriili annust. Ravi ramipriiliga 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 (imetajate rapamütsiini märklauda) inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ettevaatlik tuleb olla ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit.

Angioödeemi tekkimisel tuleb ravi Ramipril TAD'iga katkestada.

Kohe tuleb alustada erakorralist ravi. Patsient peab jääma jälgimisele vähemalt 12...24 tunniks ja koju võib teda lubada alles pärast sümptomite täielikku kadumist.

AKE inhibiitoritega, sh Ramipril TAD'iga, ravitud patsientidel on teatatud intestinaalsest angioödeemist (vt lõik 4.8). Neil patsientidel tekkis kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma).

#### Anafülaktilised reaktsioonid desensibiliseerimise ajal

AKE inhibitsiooni ajal on suurem tõenäosus anafülaktiliste ja anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks putukamürgi ja teiste allergeenide suhtes, samuti võivad need reaktsioonid esineda raskemal kujul. Enne desensitiseerimist tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist Ramipril TAD'iga.

#### Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia/seerumi kaaliumisisaldus

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline.

Risk hüperkaleemia väljakujunemiseks on neerupuudulikkusega, eakatel (> 70 aastased), ravimata *diabetes mellitus*'ega patsientidel.

Hüperkaleemia võib tekkida neerukahjustusega patsientidel ja/või patsientidel, kes kasutavad kaaliumilisandeid (sealhulgas kaaliumisoolad), kaaliumi säästvaid diureetikume või muid plasma kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid nagu hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid. 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 liignõrhistuse sündroomi (*Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone*, SIADH) ja sellest tulenevat hüponatreemiat. Eakatel ja teistel patsientidel, kellel on oht hüponatreemia tekkeks, on soovitatav regulaarselt jälgida naatriumi taset vereseerumis.

#### Neutropeenia/agranulotsütoos

Harva on täheldatud neutropeeniat/agranulotsütoosi, aga ka trombotsütopeeniat ja aneemiat ning teatatud on ka lümfotsüütide depressioonist. Võimaliku leukopeenia avastamiseks on soovitatav jälgida leukotsüütide arvu. Sagedam jälgimine on soovitatav ravi algfaasis ja halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, kaasuva kollageenhaigusega (nt *lupus erythematosus* või *scleroderma*) patsientidel ja kõigil, kes saavad samal ajal ravi teiste ravimitega, mis võivad tekitada muutusi verepildis (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

#### Etnilised erinevused

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel kui heledanahalistel patsientidel.

Nagu teiste AKE inhibiitorite puhul, võib ka ramipriil mustanahalistel patsientidel olla vererõhu langetamisel vähem efektiivne, arvatavasti väikese reniinisalduse tihedama esinemissageduse tõttu kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

### Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Oma iseloomult on köha mitteproduktiivne, püsiv ja kaob pärast ravi lõpetamist. Köha diferentsiaaldiagnoosil tuleb arvestada AKE inhibiitoritest tingitud köha võimalusega.

### Abiained

Ramipril TAD sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a. äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Vastunäidustatud kombinatsioonid

Ekstrakorporealsed ravimeetodid, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega, nagu dialüüs või hemofiltratsioon teatud suure läbilaskvusega (*high-flux*) membraanidega (nt polüakrüülnitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesil dekstraansulfaadiga, sest on suurenenud risk anafülaktoitse reaktsiooni tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani või mõne teise klassi antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

### Ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaaliumisoolad, hepariin, kaaliumi säästvad diureetikumid ja teised plasma kaaliumisisaldust suurendavad toimeained (sh angiotensiin II antagonistid, takroliimus, tsüklosporiin). Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel ramipriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen 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 kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina nagu amiloriid (vt lõik 4.4). 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 preparaadid (nt diureetikumid) ja muud ravimid, mis võivad vererõhku langetada (nt nitraadid, tritsükliilised antidepressandid, anesteetikumid, rohke alkoholitartarvitamine, baklofeen, alfososiin, doksasosiin, prasosiin, tamsulosiin, terasosiin): eeldatav hüpotensiooniriski võimendumine

(vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

Vasopressiivsed sümpatomimeetikumid ja teised ravimid, mis võivad Ramipril TAD'i antihüpertensiivset toimet nõrgendada (nt isoproterenool, dobutamiin, dopamiin, epinefriin): soovitatav on vererõhu jälgimine.

Allopurinool, immunosuppressandid, kortikosteroidid, prokaiinamiid, tsütostaatikumid ja teised ravimid, mis võivad mõjutada vererakkude arvu: hematoloogiliste reaktsioonide tõenäosuse suurenemine (vt lõik 4.4).

Liitumisoolid: AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist organismist ja seega võib liitiumi toksiline toime tugevneda. Liitumisisaldust veres peab jälgima.

Diabeedivastased ravimid, sh insuliin: võivad tekkida hüpotensioonilised reaktsioonid. Soovitatav on vere glükoosisisalduse jälgimine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape: Ramipril TAD'i antihüpertensiivse toime vähenemine on eeldatav. Lisaks võib AKE inhibiitorite ja MSPVA-de kooskasutamine suurendada neerufunktsiooni halvenemise ning kaleemia suurenemise riski.

#### Ravimid, mis suurendavad angioödeemi riski

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja DPP-IV (dipeptidüül peptidaas IV) inhibiitorite (sh vildagliptiin) võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite või DPP-IV inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

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

### Rasedus

|  |
|--|
| Ramipril TAD'i kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4) ning on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3). |
|--|

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta raseduse esimesel trimestril AKE inhibiitoritega kokkupuutumise tagajärjel ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamiseks tõendatud ohutusprofiil. Kui diagnoositakse rasedus, tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Ravi AKE inhibiitoriga/ angiotensin II retseptori antagonistiga (AIIRA) raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimestel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni langus, oligohüdrarnion, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovatakse kontrollida neerufunktsiooni ja koljut ultraheliuuringuga. AKE inhibiitoreid tarvitanud emade vastsündinuid tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Et ramipriili kasutamise kohta imetamise ajal ei ole piisavalt teavet (vt lõik 5.2), ei ole Ramipril TAD'i kasutamine soovitatav ja imiku, eriti vastsündinu või enneaegse lapse imetamise ajal tuleb kasutada alternatiivseid ravimeid, mille imetamisaegne ohutusprofiil on paremini teda.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Mõned kõrvaltoimed (nt vererõhu languse sümptomid, nagu pearinglus) võivad halvendada patsiendi



keskendumis- ja reaktsioonivõimet ning seega võib kaasneda risk olukordades, kus sellised võimed on eriti tähtsad (nt autojuhtimine või masinatega töötamine).

Eelkõige võib seda esineda ravi alguses või teistelt ravimitelt üleminekul.

Pärast esimese annuse manustamist või järgnevaid annuse suurendamisi ei ole mõne tunni jooksul soovitatav autot juhtida ega masinaid käsitseda.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ramipriili ohutusprofiil sisaldab püsivat kuiva köha ja hüpotensioonist tingitud reaktsioone. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad angioödeem, hüperkaleemia, neeru- või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutropeenia/agranulotsütoos.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt:

- 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 rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

|                                       | Sage                                 | Aeg-ajalt                  | Harv  | Väga harv | Teadmata   |
|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---|-----------|--|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>   |                                      | Eosinofiilia               | Valgete vereliblede arvu vähenemine (sh neutropeenia või agranulotsütoos), punaste vereliblede arvu vähenemine, hemoglobiini-sisalduse vähenemine, vereliistakute arvu vähenemine |           | Luuüdi puudulikkus, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia                                      |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i>          |                                      |                            |   |           | Anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid, antinukleaarsete antikehade arvu suurenemine |
| <i>Endokriinsüsteemi häired</i>       |                                      |                            |   |           | Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)                                       |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> | Kaaliumi-sisalduse suurenemine veres | Anoreksia, söögiisu langus |   |           | Naatriumi-sisalduse vähenemine veres   |

|   |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|
| <i>Psühhiaatrilised häired</i>                          |  | Depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäired, sh somnolentsus   | Segasusseisund                                 |  | Tähelepanu-häired  |
| <i>Närvisüsteemi häired</i>                             | Peavalu, pearinglus  | Vertiigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia  | Treemor, tasakaaluhäired                       |  | Tserebraalne isheemia, sh isheemiline insult ja transitoorne isheemiline atakk, psühhomotoorsete oskuste halvenemine, põletustunne, parosmia |
| <i>Silma kahjustused</i>                                |  | Nägemishäired, sh hägune nägemine  | Konjunktiviit                                  |  |  |
| <i>Kõrva- ja labürindi kahjustused</i>                  |  |  | Kuulmise halvenemine, tinnitus                 |  |  |
| <i>Südame häired</i>                                    |  | Müokardi isheemia, sh stenokardia või müokardiinfarkt, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne turse   |  |  |  |
| <i>Vaskulaarsed häired</i>                              | Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, sünkoop  | Nahaõhetus   | Vaskulaarne stenoos, hüpoperfusioon, vaskuliit |  | Raynaud' sündroom  |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> | Mitte-produktiivne ärritusköha, bronhiit, sinusiit, düspnoe  | Bronhospasm, sh astma süvenemine, ninakinnisus   |  |  |  |
| <i>Seedetrakti häired</i>                               | Seedetrakti põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, diarröa, iiveldus, oksendamine | Pankreatiit (AKE inhibiitorite puhul on väga harva teatatud surmaga lõppenud juhtudest), pankrease ensüümide sisalduse suurenemine, peensoole angioödeem, ülakõhu valu, sh gastriit, | Glossiit                                       |  | Aftoosne stomatiit   |

|  |                               |  |  |                            |   |
|--|-------------------------------|--|--|----------------------------|---|
|  |                               | kõhukinnisus, suukuivus  |  |                            |   |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i>                     |                               | Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja/või konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine   | Kolestaatiline ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus |                            | Äge maksa-puudulikkus, kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (haruharva surmaga lõppenud)  |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>               | Lööve, eriti makulopapuloosne | Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemi tõttu tekkiv hingamisteede ahenemine lõppeda surmaga; pruritus, hüperhidroos   | Eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühholüüs     | Valgustundlikkusreaktsioon | Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi süvenemine, 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 proteinuuria süvenemine, veres uureasisalduse suurenemine, veres kreatiniini-sisalduse suurenemine |  |                            |   |
| <i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>  |                               | Mööduvad erektsioonihäired, libiido langus   |  |                            | Günekomastia  |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Valu rinnus, väsimus          | Püreksia   | Asteenia   |                            |   |

### Lapsed

Kahes kliinilises uuringus jälgiti ramipriili ohutust 325 lapsel ja noorukil vanuses 2...16 aastat. Kuigi kõrvaltoimete iseloom ja raskusaste on samasugused nagu täiskasvanutel, esineb lastel sagedamini

järgmisi kõrvaltoimeid:

- tahhükardia, ninalimaskesta turse ja riniit: lastel „sage“ (st  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), kuid täiskasvanutel „aeg-ajalt“ (st  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ );
- konjunktiviit: lastel „sage“ ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), kuid täiskasvanutel „harv“ (st  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ );
- treemor ja urtikaaria: lastel „aeg-ajalt“ (st  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), kuid täiskasvanutel „harv“ (st  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

Ramipriili üldine ohutusprofiil lastel ei erine oluliselt ohutusprofiilist täiskasvanutel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo 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 üleannustamisega seotud sümptomite hulka võivad kuuluda liigne perifeerne vasodilatatsioon (märkimisväärne hüpotensioon, šokk), bradükardia, elektrolüütide häired ja neerupuudulikkus.

#### Ravi

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada sümptomaatilist ning toetavat ravi. Soovitavate meetmete hulka kuuluvad esmane mürgitustamine (maoloputus, adsorbentide manustamine) ja hemodünaamilise stabiilsuse saavutamiseks kasutatavad võtted, sh alfa-1-adrenergiliste agonistide või angiotensiin II (angiotensiinamiid) manustamine. Ramipriili aktiivne metaboliit ramipriilaat eraldub hemodialüüsil üldvereringest halvasti.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC kood: C09AA05

#### Toimemehhanism

Eelravim, ramipriili aktiivne metaboliit, ramipriilaat inhibeerib ensüümi dipeptidüülkarboksüpeptidaas I (sünonüümid: angiotensiini konverteeriv ensüüm; kininaas II). See ensüüm katalüüsib plasmas ja kudedes nii angiotensiin I muutumist aktiivseks vasokonstriktoriks angiotensiin II-ks kui ka aktiivse vasodilataatori bradükiniini lagunemist. Angiotensiin II moodustumise vähenemine ja bradükiniini lammutumise pärssumine põhjustavad vasodilatatsiooni.

Et angiotensiin II stimuleerib ka aldosterooni vabanemist, põhjustab ramipriilaat aldosterooni sekretsiooni vähenemist. Keskmise ravivastus monoteeraapiale AKE inhibiitoritega oli mustanahalistel (afroameerika päritolu) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt vähese reniiniga hüpertensiivne populatsioon) väiksem kui teistest rassidest patsientidel.

#### Farmakodünaamilised toimed

Antihüpertensiivsed omadused

Ramipriili manustamine põhjustab perifeersete arterite vastupanu märkimisväärse vähenemise. Üldiselt ei ole neeru plasmavoolus ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruses suuri muutusi. Ramipriili manustamine hüpertensiooniga patsientidele põhjustab vererõhu väärtuste vähenemise pikali- ning püstiasendis südame löögisageduse kompensatoorse suurenemiseta.

Enamikul patsientidest ilmneb ühekordse annuse antihüpertensiivne toime 1...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Ühekordse annuse toime kõrgpunkt saabub tavaliselt 3...6 tundi pärast

suukaudset manustamist. Ühekordse annuse antihüpertensiivne toime kestab tavaliselt 24 tundi. Pideva ramipriilravi maksimaalne antihüpertensiivne toime ilmneb üldiselt 3...4 nädala pärast. On leitud, et antihüpertensiivne toime püsib kaks aastat kestval pikaajalisel ravil. Ramipriili kasutamise järsk lõpetamine ei tekita tagasilöögina kiiret ega ülemäärast vererõhu tõusu.

Südamepuudulikkus:

Lisaks tavapärasele ravile diureetikumidega ja vajaduse korral südameglükosiididega on ramipriil osutunud efektiivseks patsientidel, kes kuuluvad NYHA (*New-York Heart Association*) klassifikatsiooni järgi II...IV funktsionaalsesse klassi.

Ravimil oli kasulik toime südame hemodünaamikale: vähenesid vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhud, vähenes totaalne perifeerne vaskulaarne vastupanu, suurenes südame minutimaht ja kasvas südame indeks. See vähendas ka neuroendokriinset aktivatsiooni.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Kardiovaskulaarne preventatsioon / nefroprotektioon

Viidi läbi platseebokontrollitud preventatsiooniuuring (HOPE uuring), kus üle 9200 patsiendile lisati standardsele ravile ramipriil. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli suurenenud risk südame- ja veresoonkonnahaiguste tekkeks kas ateroskleroosilise südame- ja veresoonkonnahaiguse tõttu (anamneesis koronaartõbi, insult või perifeersetes veresoontes haigus) või suhkurtõbi koos vähemalt ühe lisariskiteguriga (dokumenteeritud mikroalbuminuuria, hüpertensioon, suurenenud üldkolesterooli sisaldus, vähenenud HDL-kolesterooli sisaldus veres või suitsetamine).

Uuring näitas, et ramipriil vähendab statistiliselt oluliselt müokardiinfarkti esinemust, suurendab kardiovaskulaarsetel põhjustel ja insuldi tõttu nii kombineerimata kui ka kombineerituna (esmasel kombineeritud juhud).

#### **Uuring HOPE: peamised tulemused**

|  | Ramipriil       | Platseebo       | Suhteline risk (95% usaldusvahemik) | p-väärtus         |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------|
|  | %               | %               |                                     |                   |
| <b>Kõik patsiendid</b>                           | <b>n = 4645</b> | <b>N = 4652</b> |                                     |                   |
| <b>Esmased kombineeritud sündmused</b>           | <b>14,0</b>     | <b>17,8</b>     | <b>0,78 (0,70...0,86)</b>           | <b>&lt; 0,001</b> |
| <i>Müokardiinfarkt</i>                           | 9,9             | 12,3            | 0,80 (0,70...0,90)                  | < 0,001           |
| <i>Surm kardiovaskulaarsetel põhjustel</i>       | 6,1             | 8,1             | 0,74 (0,64...0,87)                  | < 0,001           |
| <i>Insult</i>                                    | 3,4             | 4,9             | 0,68 (0,56...0,84)                  | < 0,001           |
| <b>Teised tulemusnäitajad</b>                    |                 |                 |                                     |                   |
| <i>Surm mis tahes põhjusel</i>                   | 10,4            | 12,2            | 0,84 (0,75...0,95)                  | 0,005             |
| <i>Revaskularisatsiooni vajadus</i>              | 16,0            | 18,3            | 0,85 (0,77...0,94)                  | 0,002             |
| <i>Haiglaravi ebastabiilse stenokardia tõttu</i> | 12,1            | 12,3            | 0,98 (0,87...1,10)                  | NS                |
| <i>Haiglaravi südamepuudulikkuse tõttu</i>       | 3,2             | 3,5             | 0,88 (0,70...1,10)                  | 0,25              |
| <i>Diabeediga seotud tüsistused</i>              | 6,4             | 7,6             | 0,84 (0,72...0,98)                  | 0,03              |

Uuringus MIKRO-HOPE, HOPE uuringu kindlaksmääratud alamuuringus, hinnati 3577 patsiendil olemasolevale raviskeemile 10 mg ramipriili lisamise mõju võrreldes platseeboga. Patsiendid olid vähemalt  $\geq 55$  aastat vanad (vanuse ülempiir puudus), enamik 2. tüüpi diabeediga (ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga), normotensiivsed või hüpertensiivsed.

Esmane analüüs näitas, et 117-l (6,5%) ramipriili saanud osalejal ja 149-l (8,4%) platseebot saanud osalejal tekkis väljendunud nefropaatia, mis vastab suhtelise riski vähenemisele (RRR) 24% võrra; 95% CI [3...40],  $p = 0,027$ .

Mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedaga paralleelrühmadega platseebokontrollitud uuringu REIN eesmärk oli hinnata ramipriili mõju glomerulaarfunktsiooni (GFR) halvenemisele 352 normotensiivsel või hüpertensiivsel patsiendil (18...70 aasta vanused), kellel oli kerge (uriiniga valgu eritumine  $> 1$  ja  $< 3$  g / 24 h) või raske ( $\geq 3$  g / 24 h) proteiinuuria kroonilise mittediabeetilise nefropaatia tõttu. Mõlemad alampopulatsioonid stratifitseeriti prospektiivselt.

Kõige raskema proteiinuuriaga (ramipriili rühmas ilmnenud kasu tõttu enne tähtaja lõppu ravi lõpetanud patsientide grupp) patsientide põhianalüüs näitas, et GFR-i halvenemise keskmine määr kuus oli ramipriili puhul väiksem kui platseeboga;  $-0,54$  ( $0,66$ ) vs  $-0,88$  ( $1,03$ ) ml/min kuus,  $p = 0,038$ . Rühmadevaheline erinevus oli seega  $0,34$  [ $0,03 \dots 0,65$ ] kuus ja ligikaudu  $4$  ml/min aastas;  $23,1\%$  patsientidest ramipriilirühmas jõudis kombineeritud teise tulemusnäitajani ehk algtaseme serumi kreatiini kontsentratsiooni kahekordistumiseni ja/või lõppstaadiumis neeruhaiguse (ESRD) kujunemiseni (vajadus dialüüsiks või neeru siirdamiseks) vs  $45,5\%$  platseeborühmas ( $p = 0,02$ ).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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 monoteeraapiaga 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 tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

#### Sekundaarpreventsioon pärast ägedat müokardiinfarkti

AIRE uuringusse oli kaasatud rohkem kui  $2000$  patsienti pärast dokumenteeritud müokardiinfarkti südamepuudulikkuse mööduvate/püsivate kliiniliste tunnustega. Ramipriiliga alustati ravi  $3 \dots 10$  päeva pärast ägedat müokardiinfarkti. Uuring näitas, et pärast keskmiselt  $15$ -kuulist järelkontrolli oli ramipriiliga ravitud patsientide rühmas suremus  $16,9\%$  ja platseeborühmas  $22,6\%$ . See tähendab absoluutse suremuse vähenemist  $5,7\%$  ja suhtelise riski vähenemist  $27\%$  ( $95\%$  CI [ $11 \dots 40\%$ ]).

#### Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises uuringus, milles osales  $244$  hüpertensiooniga (neist  $73\%$  primaarse hüpertensiooniga) lapspatsienti vanuses  $6 \dots 16$  aastat, said patsiendid kehakaalu alusel kas väikese, keskmise või suure annuse ramipriili, et saavutada täiskasvanute annustele  $1,25$  mg,  $5$  mg ja  $20$  mg vastavad ramipriilaadi plasmakontsentratsioonid. Neljanda nädala lõpuks oli ramipriil ebaefektiivne ühe tulemusnäitaja, süstoolse vererõhu langetamisel, kuid suurimas annuses langetas diastoolset vererõhku. Nii keskmine ja kui ka suur ramipriili annus alandas kinnitatud hüpertensiooniga lastel märkimisväärselt süstoolset ja diastoolset vererõhku.

Sellist toimet ei täheldatud  $4$ -nädalases suureneva annusega randomiseeritud topeltpimedas ravimi kasutamise lõpetamise uuringus  $218$  lapspatsiendil (vanuses  $6 \dots 16$  aastat,  $75\%$  primaarse hüpertensiooniga). Uuringus näitasid nii süstoolne kui ka diastoolne vererõhk mõõdukat tagasilööki, kuid mitte statistiliselt olulist naasmist algväärtusteni; see oli nii kõigi kolme katsetatud annuse puhul: väike annus ( $0,625 \dots 2,5$  mg), keskmine annus ( $2,5 \dots 10$  mg) või suur annus ( $5 \dots 20$  mg) ramipriili kehakaalu järgi. Uuritud laste puhul ei olnud ramipriili annuse ja ravivastuse vahel lineaarset seost.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

## Farmakokineetika ja metabolism

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub ramipriil kiiresti seedetraktist: ramipriili maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ühe tunni jooksul. Uriinis leidumise põhjal on imendumise ulatus vähemalt 56% ja seda ei mõjuta oluliselt toidu olemasolu seedetraktis. Pärast 2,5 mg ja 5 mg ramipriili suukaudset manustamist on aktiivse metaboliidi ramipriilaadi biosaadavus 45%.

Ramipriilaadi, ramipriili ainsa aktiivse metaboliidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 2...4 tundi pärast ramipriili sissevõtmist. Pärast ramipriili tavapäraste annuste manustamist üks kord ööpäevas saavutatakse ramipriilaadi tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioon ligikaudu neljandal ravipäeval.

### Jaotumine

Seerumivalkudega seondumise võime on ramipriilil ligikaudu 73% ja ramipriilaadil ligikaudu 56%.

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

Metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

Ramipriilaadi plasmakontsentratsiooni vähenemine toimub mitmes etapis. Et ramipriilaat moodustab AKE-ga tugeva ja küllastunud sideme ning eraldumine toimub aeglaselt, on organismist lõpliku eritumise etapp pikem ja kogu selle aja vältel säilib ramipriilaadi väga väike plasmakontsentratsioon. Pärast mitut üks kord ööpäevas manustatud ramipriili annust oli ramipriilaadi kontsentratsiooni efektiivne poolväärtusaeg 13...17 tundi 5...10 mg annuste puhul, väiksemate, 1,25...2,5 mg annuste puhul pikem. See erinevus on seotud ensüümi küllastumisvõimega ramipriilaati siduda.

Ramipriili manustamisel ühekordse suukaudse annusena ei eritunud rinnapiima määratavas koguses ramipriili ega selle metaboliiti. Mitme annuse mõju ei ole teada.

### Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on ramipriilaadi eritumine neerude kaudu vähenenud ja ramipriilaadi renaalne kliirens on proportsionaalselt seotud kreatiniini kliirensiga. Selle tulemuseks on ramipriilaadi suurem plasmakontsentratsioon, mis väheneb aeglasemalt kui normaalse neerufunktsiooniga inimestel.

### Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on maksa esteraaside vähenenud aktiivsuse tõttu ramipriili metaboliseerumine ramipriilaadiks aeglustunud ja ramipriilisisaldus plasmas on nendel patsientidel suurem.

Siiski ei erine ramipriilaadi tippkontsentratsioon nendel patsientidel normaalse maksatalitlusega patsientide omast.

### Imetamine

Ramipriili manustamisel ühekordse suukaudse annusena ei eritunud rinnapiima määratavas koguses ramipriili ega selle metaboliiti, kuid mitme annuse mõju ei ole teada.

### Lapsed

Ramipriili farmakokineetilist profiili uuriti 30 hüpertensiivsel lapsel vanuses 2...16 aastat, lapsed kaalusid > 10 kg. Pärast annuseid 0,05...0,2 mg/kg metaboliseerus ramipriil kiiresti ja ulatuslikult ramipriilaadiks. Ramipriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon ilmnes 2...3 tunni jooksul.

Ramipriilaadi kliirens oli tugevas korrelatsioonis kehakaalu ( $p < 0,01$ ) ja annusega ( $p < 0,001$ ). Kliirens ja jaotusruumala suurenesid vanuse järgi igas annuserühmas. Lastele 0,05 mg/kg annuse manustamisel saavutati ekspositsiooni määr, mis oli võrreldav 5 mg ramipriiliga ravitud täiskasvanute omaga.

Lastele 0,2 mg/kg annuse manustamise tulemusel oli ekspositsiooni määr kõrgem kui täiskasvanutel

maksimaalse soovitatava ööpäevase annusega, mis on 10 mg.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ramipriili suukaudne manustamine ei tekita närilistel ega koertel ägedat mürgistust. Korduva pikaajalise suukaudse manustamise uuringuid on läbi viidud rottidel, koertel ja ahvidel. Kõigil kolmel liigil on leitud viiteid muutustele plasma elektrolüütide sisalduses ja verepildis. Ööpäevaste annuste juures 250 mg/kg ööpäevas on koertel ja ahvidel täheldatud ramipriili farmakodünaamilist toimet, mis avaldub jukstaglomerulaaraparaadi märgatavas suurenemises. Rotid, ahvid ja koerad talusid ööpäevaseid annuseid 2, 2,5 ja 8 mg/kg ööpäevas ilma kahjulike toimeteta.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel, küülikutel ja ahvidel ei avastatud mingeid teratogeenseid omadusi.

Isas- ja emasrottide fertiilsus ei kahjustunud.

Ramipriili manustamine emastele rottidele looteperioodil ja imetamise ajal annuses 50 mg/kg või rohkem ööpäevas põhjustas järglastele pöördumatuid neerukahjustusi (neeruvaagna laienemine). Laiaulatuslikes mutageensuse uuringutes, kus kasutati mitmeid katsesüsteeme, ei leitud tõendeid ramipriili mutageensete ega genotoksiliste omaduste kohta.

Väga noortel rottidel on pärast ramipriili üksikannuse manustamist täheldatud pöördumatut neerukahjustust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumvesinikkarbonaat

Laktoosmonohüdraat

Naatriumkroskarmelloos

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Naatriumstearüülfumaraat

Kollane raudoksiid – *ainult 2,5 mg ja 5 mg tablettides*

Punane raudoksiid – *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**

Blisterpakend (OPA/alumiinium/PVC/alumiinium): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

1,25 mg: 812913  
2,5 mg: 813213  
5 mg: 813113  
10 mg: 813013

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.02.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2020