

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ramipril Orion 5 mg tabletit  
Ramipril Orion 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg ramipriilia.  
Yksi tabletti sisältää 10 mg ramipriilia.

*Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:*

Yksi tabletti sisältää 21,7 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi tabletti sisältää 43,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

*Ramipril Orion 5 mg tabletti:*

Hennon vaaleanpunainen, täplikäs, tasapintainen, viistoreunainen, pyöreä (halkaisija 6,0 mm) päällystämätön tabletti. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnät "H" ja "19" eri puolille jakouurretta ja toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

*Ramipril Orion 10 mg tabletti:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, tasapintainen, viistoreunainen, pyöreä (halkaisija 8,0 mm) päällystämätön tabletti. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu merkinnät "H" ja "20" eri puolille jakouurretta ja toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Hypertension hoito
- Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy: sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentäminen potilailla, joilla on:
  - ilmennyt aterotromboottinen sydän- ja verisuonisairaus (aikaisempi sepelvaltimosairaus tai aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai
  - diabetes ja vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
- Munuaistaudin hoito:
  - alkava glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa mikroalbuminuria
  - ilmennyt glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria, kun potilaalla on vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
  - ilmaantunut glomerulaarinen ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria  $\geq 3$  g/24 h (ks. kohta 5.1)

- Oireilevan sydämen vajaatoiminnan hoito.
- Sekundaaripreventio sydäninfarktin jälkeen: akuutissa vaiheessa kuolleisuuden vähentäminen, kun potilaalla sydäninfarktin jälkeen on kliinisiä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta; hoidon aloitus > 48 tuntia akuutin sydäninfarktin jälkeen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

*Ramipril Orion 5 mg tabletti:*

Tämä vahvuus ei sovi alle 2,5 mg:n annoksille.

*Ramipril Orion 10 mg tabletti:*

Tämä vahvuus ei sovi alle 5 mg:n annoksille.

Ramipril Orion ei sovi pienemmille annoksille kuin 2,5 mg/päivä. Muita sopivan vahvuisia ramipriilia sisältäviä lääkevalmisteita on saatavilla.

Ramipril Orion -tabletit suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan. Ramipril Orion -tabletit voidaan ottaa ennen ateriaa, aterian aikana tai aterian jälkeen, sillä ruokailu ei vaikuta lääkkeen biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 5.2).

Ramipril Orion -tabletit niellään nesteen kanssa. Tabletteja ei saa pureskella tai murskata.

### Aikuiset

#### Diureettihoitoa saavat potilaat

Verenpaine voi laskea Ramipril Orion -hoidon aloittamisen yhteydessä; tämä on todennäköisempää, jos potilas saa samanaikaisesti diureettihoitoa. Varovaisuutta suositellaan, sillä näillä potilailla voi olla neste- tai suolavajausta.

Jos mahdollista, diureettihoito pitäisi keskeyttää 2–3 päivää ennen Ramipril Orion -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Verenpainepotilaiden, joiden diureettihoitoa ei keskeytetä, ramipriilihoito on aloitettava 1,25 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja kaliumin seerumpitoisuutta on seurattava. Jatkossa ramipriiliannos sovitetaan verenpainetavoitteen mukaan.

### Verenpaine

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan profiiliin (ks. kohta 4.4) ja verenpainekontrollien mukaan. Ramipril Orion -tabletteja voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmähoitona muihin ryhmiin kuuluvien verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### Aloitusannos

Ramipril Orion -hoito aloitetaan vähitellen ja suositeltu aloitusannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on voimakkaasti aktivoitunut, voivat kokea voimakkaan verenpaineen laskun aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositellaan 1,25 mg:n aloitusannosta ja hoidon aloittamista lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4).

### Titraus ja ylläpitoannos

Annos voidaan kaksinkertaistaa 2-4 viikon välein toivotun verenpainetason saavuttamiseksi vähitellen; suurin sallittu annos on 10 mg ramipriilia vuorokaudessa. Yleensä annos otetaan kerran vuorokaudessa.

### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

#### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

#### Titraus ja ylläpitoannos

Annosta nostetaan vähitellen sen mukaan, miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Suositellaan, että annos nostetaan kaksinkertaiseksi yhden tai kahden viikon hoidon jälkeen ja uudestaan seuraavien kahden tai kolmen viikon jälkeen – tavoitteena ylläpitoannos 10 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

Ks. edeltä myös diureettia saavien potilaiden annostus.

#### *Munuaistaudin hoito*

#### Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria

##### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

##### Titraus ja ylläpitoannos

Annosta nostetaan sen mukaan, miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Suositellaan, että annos nostetaan kaksinkertaiseksi 2,5 mg:aan kahden viikon kuluttua ja 5 mg:aan seuraavien kahden viikon kuluttua.

#### Diabetespotilaat, joilla on vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä

##### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

##### Titraus ja ylläpitoannos

Annosta nostetaan sen mukaan, miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Suositellaan, että annos nostetaan kaksinkertaiseksi 5 mg:aan yhden tai kahden viikon kuluttua ja sitten 10 mg:aan ramipriilia seuraavien kahden tai kolmen viikon kuluttua. Tavoiteltu vuorokausiannos on 10 mg.

#### Potilaat, joilla on ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria $\geq 3 \text{ g}/24 \text{ h}$

##### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

##### Titraus ja ylläpitoannos

Annosta nostetaan sen mukaan, miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Suositellaan, että annos nostetaan kaksinkertaiseksi 2,5 mg:aan kahden viikon kuluttua ja sitten 5 mg:aan seuraavien kahden viikon kuluttua.

#### *Oireileva sydämen vajaatoiminta*

##### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 1,25 mg vuorokaudessa potilaille, joiden tila on vakaa diureettihoidolla.

##### Titraus ja ylläpitoannos

Ramipril Orion -annosta nostetaan kaksinkertaiseksi 1-2 viikon välein, kunnes saavutetaan päivittäinen maksimiannos, 10 mg. Suositellaan annostelua kahdesti vuorokaudessa.

#### *Sekundaaripreventio sydäninfarktin jälkeen, kun potilaalla on sydämen vajaatoiminta*

##### Aloitusannos

48 tuntia sydäninfarktin jälkeen kliinisesti ja hemodynaamisesti vakaille potilaille aloitusannos on 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa kolmen päivän ajan. Jos potilas ei siedä 2,5 mg:n aloitusannosta, annetaan 1,25 mg kahdesti vuorokaudessa kaksi vuorokautta ennen kuin nostetaan 2,5 mg:aan ja

5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Jos annosta ei pystytä nostamaan 2,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, hoito on keskeytettävä.

Ks. edeltä myös annostus diureettihoitoa saaville potilaille.

#### Titraus ja ylläpitoannos

Päivittäistä annosta nostetaan kaksinkertaistamalla annos 1-3 päivän välein tavoite ylläpitoannokseen, 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitoannos jaetaan kahteen antokertaan vuorokaudessa, mikäli se on mahdollista.

Jos annosta ei voida nostaa 2,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, hoito on keskeytettävä. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA IV) sairastavien potilaiden hoidosta akuutin sydäninfarktin jälkeen ei ole edelleenkaan riittävästi tietoa. Jos näitä potilaita päätetään hoitaa, suositellaan hoidon aloittamista annoksella 1,25 mg kerran vuorokaudessa ja jokaiseen annoksen nostamiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden päivittäisen annoksen on perustuttava kreatiniinipuhdistumaan (ks. kohta 5.2):

- jos kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 60$  ml/min, aloitusannosta (2,5mg/vrk) ei tarvitse muuttaa; enimmäisvuorokausiannos on 10 mg
- jos kreatiniinipuhdistuma on 30-60 ml/min aloitusannosta (2,5 mg/vrk) ei tarvitse muuttaa; enimmäisvuorokausiannos on 5 mg
- jos kreatiniinipuhdistuma on 10-30 ml/min, aloitusannos on 1,25 mg/vrk ja enimmäisvuorokausiannos on 5 mg
- hemodialyysiiä saavat verenpainepotilaat: ramipriili dialysoituu hieman; aloitusannos on 1,25 mg/vrk ja enimmäisvuorokausiannos on 5 mg; lääkevalmiste on annettava muutama tunti hemodialyysin jälkeen.

##### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2)*

Maksan vajaatoimintapotilaiden Ramipril Orion -hoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja enimmäisvuorokausiannos on 2,5 mg ramipriilia.

##### *Iäkkäät potilaat*

Aloitusannoksen on oltava pienempi ja sitä seuraava annostitraus on tehtävä useammassa vaiheessa, koska haittavaikutukset ovat todennäköisempiä erityisesti erittäin iäkkäillä ja heikoilla potilailla. Aloitusannoksen pienentämistä 1,25 mg:aan on harkittava.

##### *Lapset*

Ramipriilin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot on kerrottu kohdissa 4.8, 5.1, 5.2 ja 5.3, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ramipriilihoidolle, jollekin apuaineelle tai muille ACE:n (angiotensiinikonvertaasin) estäjille (ks. kohta 6.1)
- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Samanaikainen sakubitrili/valsartaani -yhdistelmähoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)

- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- 2. tai 3. raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Ramipriilia ei saa antaa potilaalle, joka on hypotensiivinen tai jonka verenkierron tila on labiili
- Ramipril Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Erityispotilasryhmät

##### Raskaus:

ACE:n estäjien, kuten ramipriilin, tai angiotensiinireseptorin salpaajien käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Jos jatkuva ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpainelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvalliseksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito on lopettava välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

##### Potilaat, joilla on erityinen hypotension vaara

- *Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut*  
Kun potilaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut, on vaara liian voimakkaaseen verenpaineen laskuun ja munuaistoiminnan heikentymiseen ACE:n eston takia. Vaara on erityisen suuri, kun ensimmäistä kertaa annetaan samanaikaisesti ACE:n estäjää ja diureettia tai annosta nostetaan ensimmäistä kertaa.

Merkittävä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaatio on odotettavissa ja edellyttää tarkkaa lääkärin valvontaa, verenpaineen valvonta mukaan luettuna, esimerkiksi seuraavissa tapauksissa:

- jos potilaalla on vaikea hypertensio
- jos potilaalla on inkompensoitunut kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- jos potilaalla on hemodynaamisesti merkittävä vasemman kammion sisään- tai ulosvirtauksen este (esim. aortta- tai mitraaliläpän ahtauma)
- jos potilaalla on unilateraalinen ahtauma toisen munuaisen munuaisvaltimossa
- jos potilaalla on tai potilaalle voi kehittyä neste- tai suolan vajausta (diureetteja käyttävät potilaat mukaan luettuina)
- jos potilaalla on maksakirroosi ja/tai askites
- jos potilas on menossa suureen leikkaukseen tai potilas nukutetaan lääkkeillä, jotka aiheuttavat hypotensiota.

Yleensä suositellaan dehydraation, hypovolemian tai suolavajauksen korjaamista ennen hoidon aloittamista (hoidettaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta on kuitenkin tarkkaan harkittava tilavuuslikuormituksen vaara).

##### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

- *Ohimenevä tai pysyvä sydämen vajaatoiminta sydäninfarktin jälkeen*
- *Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskeämien vaara akuutissa hypotensiossa*  
Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

- *Iäkkäät potilaat*  
Ks. kohta 4.2.

#### Leikkaus

ACE:n estäjähoidon, kuten ramipriilin, keskeyttämistä suositellaan yksi päivä ennen leikkausta, jos se vain on mahdollista.

#### Munuaisten toiminnan seuraaminen

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoitoa ja hoidon aikana ja annos on sovitettava erityisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Erityisen tarkkaa seurantaa vaativat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Munuaistoiminta on vaarassa heikentyä erityisesti munuaissiirron jälkeen, tai jos potilas sairastaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa.

#### Yliherkkyys/angioedeema

Angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä, ramipriili mukaan luettuna (ks. kohta 4.8).

Yhteiskäyttö mTOR-estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi tai temsirolimuusi) kanssa: Angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, joko hengitysvaikeuksilla tai ilman) riski voi olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti mTOR-estäjiä (esim. sirolimuusi, everolimuusi tai temsirolimuusi), vildagliptiinia tai neprilysiinin (NEP:n) estäjiä (kuten rasekadotriili). Ramipriilin yhteiskäyttö sakubitrili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Angioedeeman ilmetessä ramipriililääkitys on keskeytettävä.

Ensiapu on aloitettava välittömästi. Potilasta on tarkkailtava vähintään 12-24 tuntia ja kotiuttaa voi vasta, kun oireet ovat täysin hävinneet.

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä, Ramipril Orion mukaan luettuna (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (johon osalla potilaista liittyi pahoinvointia tai oksentelua).

#### Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Hyönteis- ja muiden allergeenien aiheuttamien anafylaktisten ja anafylaktoidisten reaktioiden todennäköisyys ja vaikeus on kasvanut ACE:n estäjähoidon aikana. Ramipril Orion -hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava ennen siedätyshoidon aloitusta.

#### Elektrolyyttien seuranta: hyperkalemia

Hyperkalemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä, Ramipril Orion mukaan luettuna. Hyperkalemian suhteen riskiryhmään kuuluvat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jotka ovat iäkkäitä (> 70-vuotiaita), joilla on hoitamaton diabetes tai potilaat, jotka käyttävät kaliumsuoloja, kaliumia säästäviä diureetteja tai muita lääkkeitä, jotka nostavat kaliumin pitoisuutta plasmassa (esim. hepariini, ko-trimoksasoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopiimi/sulfametoksasoli), tai joilla esiintyy rehydraatiota, akuuttia inkompensoitunutta sydämen vajaatoimintaa tai metabolista asidoosia. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seurantaa (ks. kohta 4.5).

#### Elektrolyyttien seuranta: hyponatremia

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) ja sen jälkeen ilmenevää hyponatremiaa on havaittu joillakin ramipriilillä hoidetuilla potilailla. Seerumin

natriumpitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisin välein iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on hyponatremian vaara.

#### Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia kuten myös trombosytopeniaa ja anemiaa on todettu harvoin ja myös luuydinsuppressiota on raportoitu. Veren kuvan valkosolujen seuranta suositellaan mahdollisen leukopenian havaitsemiseksi. Tarkempaa seuranta suositellaan hoidon alkuvaiheessa ja potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on samanaikainen kollageenisairaus (esim. lupus erythematosus tai scleroderma), ja kaikille, joita hoidetaan muilla lääkevalmisteilla, jotka voivat muuttaa verenkuvaa (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

#### Etniset erot

ACE:n estäjän aiheuttama angioedeema on tavallisempaa mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Muiden ACE:n estäjien tapaan ramipriilin verenpainetta laskeva teho voi olla vähäisempi mustaihoisilla potilailla kuin muilla, mahdollisesti koska mustaihoisessa väestössä esiintyy enemmän verenpainetauti, johon liittyy matala reniinipitoisuus.

#### Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Tyypillisesti yskä on jatkuva ärsytysyskä, joka helpottuu, kun hoito lopetetaan. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnostiikassa.

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### Vasta-aiheiset yhdistelmät

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, sillä se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Ramipriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisen sakubitriliili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen annoksen ottamisesta. Sakubitriliili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisen ramipriiliannoksen ottamisesta.

Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriliikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpaineläkettä.

#### Käyttöön liittyvät varotoimet

*Kaliumsuolat, hepariini, kaliumia säästävät diureetit ja muut vaikuttavat aineet, jotka lisäävät kaliumin pitoisuutta plasmassa (mukaan lukien angiotensiini-II-antagonistit, trimetopriimi ja kiinteä annosyhdistelmä sulfametoksatsolin kanssa, takrolimuusi, syklosporiini):* hyperkalemiaa voi ilmetä ja sen vuoksi vaaditaan seerumin kaliumpitoisuuden tarkkaa seuranta.

*Antihypertensiiviset aineet (esim. diureetit) ja muut verenpainetta laskevat aineet (esim. nitraatit, trisykliset antidepressantit, anestesia-aineet, akuutti alkoholin käyttö, baklofeeni, alfutsosiini, doksatsosiini, pratsosiini, tamsulosiini, teratsosiini):* verenpainetta laskevan vaikutuksen tehostuminen on odotettavissa (diureettien osalta ks. kohta 4.2).

*Vasopressori-sympatomimeetit ja muut aineet (kuten isoprenaliini, dobutamiini, dopamiini, adrenaliini), jotka voivat vähentää Ramipril Orion -tablettien verenpainetta laskevaa vaikutusta:* suositellaan verenpaineen seurantaa.

*Allopurinoli, immunosuppressantit, kortikosteroidit, prokainamidi, sytostaatit ja muut aineet, jotka saattavat aiheuttaa muutoksia verenkuvassa:* lisääntynyt todennäköisyys hematologisille reaktioille (ks. kohta 4.4).

*Litiumsuolat:* ACE:n estäjät voivat vähentää litiumin poistumista elimistöstä ja siksi litiumin toksisuus voi kasvaa. Seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava.

*Diabeteslääkkeet, insuliini mukaan lukien:* hypoglykeemiset reaktiot mahdollisia. Suositellaan verensokerin seurantaa.

*Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID:t) ja asetyylisalisyylihappo:* Ramipril Orion -tablettien verenpainetta laskevan vaikutuksen väheneminen on odotettavissa. Lisäksi ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikentymisen vaaraa ja kaliumpitoisuuden kasvua.

*mTOR:in estäjät (esim. temsirolimuusi, everolimuusi tai sirolimuusi) tai DPP-4-entsyymin estäjät (vildagliptiini):*

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti mTOR-estäjähoitoa tai vildagliptiinia, voi olla kasvanut angioedeeman riski (katso kohta 4.4).

*Neprilysiinin (NEP:n) estäjät:*

ACE:n estäjien ja NEP:n estäjien, kuten rasekadotriilin, samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu lisääntynyttä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).

*Sakubitriili/valsartaani:*

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, sillä se lisää angioedeeman riskiä.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Ramipril Orion -hoitoa ei suositella 1. raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4) ja se on vasta-aiheinen 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Epidemiologinen näyttö teratogeenisuuden vaarasta ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuttaessa ei ole ollut vakuuttava, mutta pientä riskin suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Jos jatkuva ACE:n estäjähoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpainelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvalliseksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjähoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Altistuminen ACE:n estäjille/angiotensinireseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaa sikiötoksisuutta (heikentynyttä munuaisten toimintaa, lapsiveden niukkuutta, kallon luutumisen hidastumista) ja toksisuutta vastasyntyneelle (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia). (Katso myös 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”). Jos altistuminen ACE:n estäjille on tapahtunut toisen raskauskolmanneksen aikana, suositellaan munuaistoiminnan ja kallon kontrollia ultraäänitutkimuksella. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat



käyttäneet ACE:n estäjiä, on seurattava tarkkaan hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

### **Imetys**

Koska ramipriilin käytöstä imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.2), ramipriilin käyttöä ei suositella, vaan on suositeltavampaa käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana on osoitettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä tai keskosta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Osa haittavaikutuksista (esim. verenpaineen lasku ja siitä seuraavat oireet, kuten huimaus) voivat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erittäin tärkeitä (kuten autolla ajo tai koneiden käyttäminen).

Tämä on mahdollista erityisesti hoidon alussa tai lääkevaihdon yhteydessä. Ensimmäisen annoksen tai sitä seuraavien annoksen nostamisen jälkeen ei suositella autolla ajoa tai koneiden käyttöä useaan tuntiin.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Ramipriilin haittavaikutusprofiiliin kuuluu kuiva ärsytysyskä sekä hypotensiosta johtuvat reaktiot. Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat angioedeema, hyperkalemia, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, haimatulehdus, vaikeat ihoreaktiot ja neutropenia/agranulosytoosi.

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Veri ja imukudos</u>		Eosinofilia	Valkosolujen vähyys (neutropenia tai agranulosytoosi mukaan luettuina), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys		Luuytimen vajaatoiminta, pansytopenia, hemolyyttinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u>					Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, tuma vasta-aineiden lisääntyminen
<u>Umpieritys</u>					anti-diureettisen hormonin liikaeritys-häiriö (SIADH)
<u>Aineenvai-</u>	Veren kalium-	Anoreksia,			Veren

<u>dunta ja ravitsemus</u>	pitoisuuden nousu	ruokahalun väheneminen			natriumpitoisuuden lasku
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt uneliaisuus mukaan luettuna	Sekavuustila		Keskittymiskyvyn häiriöt
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, huimaus	Kiertohuimaus, tuntoharha, makuainn puute, makuhäiriö	Vapina, tasapainohäiriö		Aivoiskemia iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus mukaan luettuina, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha
<u>Silmät</u>		Näköhäiriöt näön hämärtyminen mukaan luettuna	Sidekalvotulehdus		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			Heikentynyt kuulo, tinnitus		
<u>Sydän</u>		Sydänlihaksen iskemia angina pectoris tai sydäninfarkti mukaan luettuna, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus			
<u>Verisuonisto</u>	Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen	Punastelu	Verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, vaskuliitti		Raynaud'in oireyhtymä
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskiontontulehdus, hengenahdistus	Bronkospasmi pahentunut astma mukaan luettuna, nenän tukkoisuus			
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Ruoansulatuskanavan tulehdus, ruoansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat,	Haimatulehdus (ACE:n estäjille on raportoitu joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita	Glossiitti		Aftainen suutulehdus

	ripuli, pahoinvointi, oksentelu	tapauksia), haimaentsyy- mien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut gastriitti mukaan luettuna, ummetus, kuiva suu			
<u>Maksa ja sappi</u>		Maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu	Kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyyt- tinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeus- tapauksissa johtanut kuolemaan)
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Ihottuma, erityisesti makulopapu- laarinen	Angioedeema; hyvin harvoissa poikkeus- tapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liikahikoilu	Hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen	Valo- yliherkkyys	Toksinen epidermaali- nen nekrolyysi, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasis paheneminen, psoriasis- forminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, alopecia
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	Lihaskouris- tukset, lihaskipu	Nivelkipu			
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>		Munuaistoimin- nan heikenty- minen akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan luettuna, virtsanerityksen lisääntyminen, olemassa olevan proteïnurian paheneminen, lisääntynyt verivirtsaisuus, seerumin kreatiniini-			

		pitoisuuksien nousu			
<u>Sukupuoli-elimet ja rinnat</u>		Ohimenevä erektioimpotenssi, libidon väheneminen			Gynekomastia
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Rintakipu, väsymys	Kuume	Voimattomuus		

#### Pediatriset potilaat

Ramipriilin turvallisuutta seurattiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 325 lapsella ja nuorella, jotka olivat 2-16-vuotiaita. Vaikka haittavaikutukset olivat samantyyppisiä ja vakavuudeltaan samanlaisia kuin aikuisilla, seuraavia haittavaikutuksia ilmeni enemmän lapsilla:

- Takykardia, nenän tukkoisuus ja nuha yleisiä ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) lapsilla ja melko harvinaisia ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) aikuisilla.
- Sidekalvotulehdus yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) lapsilla ja harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) aikuisilla.
- Vapina ja urtikaria melko harvinaisia ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) lapsilla ja harvinaisia ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) aikuisilla.

Ramipriilin yleinen turvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

ACE:n estäjien yliannostusoireita voivat olla liiallinen perifeerinen vasodilataatio (merkittävä hypotensio, sokki), bradykardia, elektrolyyttitasapainon häiriöt ja munuaisten vajaatoiminta.

### **Hoito**

Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista ja supportiivista. Hoitona ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhdeltu, adsorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana,  $\alpha$ 1-adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto mukaan luettuna. Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA05.

### Vaikutusmekanismi

Ramiprilaatti, aihiolääke ramipriilin aktiivinen metaboliitti, estää dipeptidyylikarboksyptidaasi I-entsyymin toimintaa (synonyymit: angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE); kininaasi II). Plasmassa ja kudoksissa tämä entsyymi katalysoi angiotensiini I:n muuttumista aktiiviseksi vasokonstriktiota aiheuttavaksi angiotensiini II:ksi sekä aktiivisen vasodilataattorin bradykiniinin hajoamista. Vähentynyt angiotensiini II:n muodostuminen sekä bradykiniinin hajoamisen estyminen johtavat vasodilataatioon.

Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramiprilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskua. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähäreiniisiä verenpainepotilaita) keskimääräinen vaste ACE:n estäjä monoterapiaan on vähäisempi kuin ei-mustaihoisten potilaiden.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Verenpainetta alentava ominaisuus:

Ramipriilin antamisesta seuraa merkittävä perifeerisen valtimopaineen lasku. Yleensä munuaisen plasman virtaus ja glomerulusten filtraationopeus eivät suuresti muutu. Ramipriili laskee hypertonikon verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä.

Yleensä antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1-2 tunnissa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3-6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Vaikutus kestää yleensä 24 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Maksimaalinen vaste verenpaineeseen saavutetaan yleensä 3-4 viikon säännöllisen ramipriilihoidon jälkeen. On osoitettu, että verenpainetta laskeva teho säilyy pitkäaikaisessa 2 vuotta kestäneessä hoidossa.

Äkillinen ramipriilihoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa ja suurta verenpaineen kohoamista.

Sydämen vajaatoiminta:

Ramipriili on osoittautunut tehokkaaksi, kun sitä käytetään tavanomaisen diureetti- ja valinnaisen sydänglykosidihoidon lisänä potilaille, joiden vajaatoiminta on luokkaa II–IV New-York Heart Associationin luokittelun mukaan. Lääkkeellä oli suotuisia vaikutuksia sydämen hemodynaamikkaan (vasemman ja oikean kammion täyttöpaineet laskivat, perifeerinen kokonaisvastus väheni, sydämen minuuttitilavuus nousi ja minuutti-indeksi parani). Lääke vähensi myös neuroendokriinistä aktivaatiota.

### Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennalta ehkäisy / munuaisten suojaaminen;

Ennalta ehkäisevässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (HOPE-tutkimus) ramipriiliä annettiin tavanomaisen hoidon lisänä yli 9 200 potilaalle. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli suurentunut sydän- ja verisuonitautien vaara johtuen joko aterotromboottisesta sydän- ja verisuonisairaudesta (aikaisempi sepelvaltimotauti, aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai diabeteksestä, johon liittyi vähintään yksi muu vaaratekijä (todettu mikroalbuminuria, kohonnut verenpaine, kohonnut kokonaiskolesterolitaso, matala HDL-kolesterolitaso tai tupakointi). Tutkimus osoitti, että ramipriili vähensi tilastollisesti merkittävästi sydäninfarktien, kardiovaskulaari kuolemien ja aivohalvausten esiintymistä sekä yksittäisinä primarisina päätapahtumina, että yhdistetysti arvioituna.

#### **HOPE-tutkimus: Päätulokset**

	Ramipriili %	Lumelääke %	suhteellinen riski (95 % :n luottamusväli)	p-arvo
<b>Kaikki potilaat</b>	<b>n=4 645</b>	<b>N=4 652</b>		
<b>Primäriset yhdistetyt pääte tapahtumat</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70–0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Sydäninfarkti</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	<0,001
<i>Kardiovaskulaarikuolema</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001

<i>Aivohalvaus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
<b>Sekundaariset päätte tapahtumat</b>				
<i>Kuolema mistä tahansa syystä</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
<i>Revaskularisaation tarve</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Sairaalahoido epästabiiilin anginan vuoksi</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NS
<i>Sairaalahoido sydämen vajaatoiminnan vuoksi</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
<i>Diabetekseen liittyvät komplikaatiot</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

MICRO-HOPE -tutkimuksessa, joka oli ennalta määrätty HOPE-tutkimuksen alatutkimus, potilaiden aiempaan lääkitykseen lisättiin joko ramipriili 10 mg tai lumelääke ja tutkittiin lisälääkityksen vaikutusta 3 577 potilaaseen, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita (ei yläikärajaa) ja joista suurimmalla osalla oli tyyppin 2 diabetes (ja vähintään yksi muu CV-riskitekijä) ja joiden verenpaine oli normaali tai kohonnut.

Primaarianalyysi osoitti, että selkeä nefropatia kehittyi 117:lle (6,5 %) ramipriiliryhmään ja 149:lle (8,4 %) lumeryhmään kuuluneista henkilöistä, mikä vastaa arvoja RRR 24 %; 95 % CI [3–40], p = 0,027.

REIN-tutkimuksessa, joka oli lumekontrolloitu, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, tavoitteena oli arvioida ramipriilihoidon vaikutusta glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) heikkenemiseen. Tutkimukseen osallistui 352 potilasta (18–70-vuotiaita), joiden verenpaine oli normaali tai kohonnut, ja joilla oli kroonisesta ei-diabeettisesta nefropatiasta johtuva lievä (virtsan proteiineritys keskimäärin > 1 ja < 3 g/24 h) tai vaikea proteinuria (≥ 3 g/24 h). Molemmat alaryhmät analysoitiin suunnitellusti.

Pääanalyysi vaikeinta proteinuriaa sairastavien potilaiden ryhmästä (tutkimuksen tämä ryhmä keskeytettiin ennenaikaisesti ramipriiliryhmän saaman selvän hyödyn vuoksi) osoitti, että keskimääräinen glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) heikkeneminen kuukautta kohden oli pienempi ramipriiliryhmässä kuin lumeryhmässä; –0,54 (0,66) vs. –0,88 (1,03) ml/min/kk, p = 0,038. Ryhmien välinen ero oli siten 0,34 [0,03–0,65] kuukautta kohden ja noin 4 ml/min/vuosi; 23,1 % :lla ramipriiliryhmän potilaista toteutui yhdistetty sekundaarinen päätapahtuma, joka oli seerumin kreatiinipitoisuuden lähtötason kaksinkertaistuminen tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (vaatii dialyysihoitoa tai munuaissiirännäistä) vs. 45,5 % lumelääkeryhmän potilaista (p = 0,02).

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta*

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### Ennusteen parantaminen sydäninfarktin jälkeen

AIRE-tutkimukseen osallistui yli 2 000 potilasta, joilla oli kliinisesti todetun sydäninfarktin jälkeen ohimeneviä tai pysyviä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta. Ramipriili-hoito aloitettiin 3-10 päivää akuutin sydäninfarktin jälkeen. Tutkimus osoitti keskimääräisen 15 kuukauden seuranta-ajan jälkeen, että kuolleisuus ramipriilihoitoa saaneiden potilaiden joukossa oli 16,9 % ja lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden joukossa 22,6 %. Ramipriili vähensi absoluuttista kuolleisuutta 5,7 % ja suhteellista kuolleisuuden riskiä 27 % (95 % CI [11–40 %]).

#### *Pediatriset potilaat*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 244 iältään 6–16-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli hypertensio (73 %:lla primaari hypertensio), potilaat saivat ramipriiliä painon mukaan joko pienen, keskisuuren tai suuren annoksen, jotta saavutettiin ramipriilatin plasmapitoisuus, joka vastaa aikuisten annoksia 1,25 mg, 5 mg ja 20 mg. Neljännen viikon lopussa, ramipriili ei alentanut systolista verenpainetta (päätetapahtuma), mutta laski diastolista verenpainetta suurimmalla annoksella. Sekä keskisuuret että suuret ramipriiliannokset laskivat sekä systolista että diastolista verenpainetta lapsilla, joilla oli todettu hypertensio.

Tällaista vaikutusta ei todettu neljän viikon pituisessa nousevilla annoksilla tehdyssä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lääkkeen lopetustutkimuksessa, johon osallistui 218 iältään 6–16-vuotiasta lapsipotilasta (75 %:lla primaari hypertensio), jossa sekä diastolinen että systolinen verenpaine nousivat hieman, mutta eivät palanneet lähtötasolle tilastollisesti merkitsevästi, kaikilla kolmella painon mukaisella ramipriiliannostasolla, pienellä annoksella (0,625 mg–2,5 mg), keskisuurella annoksella (2,5 mg–10 mg) tai suurella annoksella (5 mg–20 mg). Ramipriilin annosvaste ei ollut lineaarinen tutkituilla lapsipotilailla.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Farmakokineetiikka ja metabolia

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu ramipriili imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta: pitoisuushuippu plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Virtsan jäämien perusteella vähintään 56 % imeytyy eikä ruokailu merkittävästi vaikuta imeytymiseen maha-suolikanavassa. Suun kautta otetun 2,5 mg:n ja 5 mg:n ramipriiliannoksen aktiivisen metaboliitin ramipriilatin biologinen hyötyosuus on 45 %.

Ramipriilatin, ramipriilin ainoan aktiivisen metaboliitin, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa ramipriilin ottamisesta. Tavanomaisella, kerran päivässä otettavalla ramipriiliannoksella ramipriilatin steady state -plasmapitoisuudet saavutetaan neljäntenä hoitopäivänä.

#### Jakautuminen

Noin 73 % ramipriilista ja noin 56 % ramipriilatasta sitoutuu seerumin proteiineihin.

#### Metabolia

Ramipriili metaboloituu melkein täysin ramiprilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramiprilaatin glukuronideiksi.

#### Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Seerumin ramiprilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramiprilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramiprilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla plasmapitoisuuksilla on hidastunut.

Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen, ramiprilaattipitoisuuksien puoliintumisaika oli 13–17 tuntia 5-10 mg annoksille ja pidempi pienemmille 1,25-2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramiprilaattia sitovan entsyymin kapasiteetin saturoitumiseen.

Yhden suun kautta otetun ramipriilin kerta-annoksen jälkeen ramipriilia tai sen metaboliitteja ei voitu todeta rintamaidosta. Useampien annosten vaikutusta ei kuitenkaan tunneta.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilaatin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja ramiprilaatin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiinipuhdistumaan. Tällöin plasman ramiprilaattipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan maksantoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin metaboloituminen ramiprilaatiksi viivästyi johtuen maksaesteraasien pienemmästä aktiivisuudesta ja näiden potilaiden plasman ramipriilipitoisuudet nousivat. Näiden potilaiden ramiprilaatin huippupitoisuudet olivat kuitenkin vastaavat kuin niiden henkilöiden, joiden maksatoiminta oli normaalia.

#### Imetys

Suun kautta annettu kerta-annos ramipriiliä ei aiheuttanut mitattavia pitoisuuksia ramipriiliä tai sen metaboliittia rintamaidossa. Toistettujen annosten vaikutuksia ei kuitenkaan tunneta.

#### Pediatriset potilaat

Ramipriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 30 hypertensiota sairastavalla lapsipotilaalla, jotka olivat 2–16 -vuotiaita ja painoivat  $\geq 10$  kg. Ramipriili metaboloitui nopeasti ja kattavasti ramiprilaatiksi 0,05–0,2 mg/kg annosten jälkeen. Ramiprilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 2–3 tunnin kuluessa. Ramiprilaatin puhdistuma korreloi hyvin painoon ( $p < 0,01$ ) ja myös annokseen ( $p < 0,001$ ). Puhdistuma ja jakautumistilavuus kasvoivat lapsen iän lisääntyessä jokaisessa annosryhmässä. Lasten annoksella 0,05 mg/kg saatiin vastaava altistumistaso kuin aikuisten 5 mg ramipriiliannoksella. Lasten annoksella 0,2 mg/kg saatiin suurempi altistumistaso kuin suurimmalla suositellulla aikuisten 10 mg/vrk annoksella.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Suun kautta otetulla ramipriililla ei ole todettu akuuttia toksisuutta jyrsijöitä tai koiria tutkittaessa. Toksisuuskokeita pitkäkestoisesta suun kautta annosta on tehty rotille, koirille ja apinoille. Kaikilla 3 eläinlajilla todettiin muutoksia plasman elektrolyyteissä ja verenkuvassa.

Ramipriilin farmakodynaamisen aktiivisuuden osoituksena rottien ja koirien jukstaglomerulaariset elimet kasvoivat merkittävästi päivittäisellä annoksella 250 mg/kg/vrk.

Rotat, koirat ja apinat sietivät vastaavia päivittäisiä annoksia 2 mg/kg/vrk, 2,5 mg/kg/vrk ja 8 mg/kg/vrk ilman haitallisia vaikutuksia.

Reproduktiotoksisuuskokeet rotille, kaneille ja apinoille eivät paljastaneet teratogeenisiä ominaisuuksia.

Kumpaakaan sukupuolta olevien rottien lisääntymiskyky ei heikentynyt.



Ramipriilin anto naarasrotille tiineyden tai imetyksen aikana aiheutti palautumattomia munuaisvaurioita (munuaisaltaan laajentuma) jälkeläisille annoksen ollessa vähintään 50 mg/kg.

Lukuisissa, useita menetelmiä kattavissa mutageenisuustesteissä ei ole osoitettu, että ramipriili olisi mutageeninen tai genotoksinen.

Palautumattomia munuaisvaurioita on havaittu hyvin nuorilla rotilla yhdenkin ramipriiliannoksen jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ramipril Orion 5 mg tabletti  
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)  
Laktoosimonohydraatti  
Natriumvetykarbonaatti (E500)  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Natriumstearyylifumaraatti

Ramipril Orion 10 mg tabletti  
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)  
Laktoosimonohydraatti  
Natriumvetykarbonaatti (E500)  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Natriumstearyylifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Pidä HDPE purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Ramipril Orion -tabletteja on saatavana seuraavissa pakkauksissa: Läpipainopakkaus (Läpinäkyvät PVC/alumiini).

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on PP-kierrekorkki

#### **Pakkauskoot:**

*Ramipril Orion 5 mg tabletti:*

Läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ja 500 tablettia.

HDPE-purkkipakkaus: 30 ja 1 000 (sairaalapakkaus) tablettia.

*Ramipril Orion 10 mg tabletti:*

Läpipainopakkaus: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ja 500 tablettia.

HDPE-purkkipakkaus: 30 ja 1 000 (sairaalapakkaus) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913  
Malta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg: 26964  
10 mg: 26965

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.1.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.11.2018