

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ramipril ratiopharm 2,5 mg tabletti
Ramipril ratiopharm 5 mg tabletti
Ramipril ratiopharm 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg, 5 mg tai 10 mg ramipriilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti, jota on yhdessä tabletissa 155,0 mg, 94,0 mg tai 193,2 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

2,5 mg: Keltainen, ovaalinmuotoinen tabletti, jossa jakoura toisella puolella ja molemmilla sivuilla, koko 10,0 x 5,0 mm ja toisella puolella merkintä R/2.

5 mg: Vaaleanpunainen, ovaalinmuotoinen tabletti, jossa jakoura toisella puolella ja molemmilla sivuilla, koko 8,8 x 4,4 mm ja toisella puolella merkintä R/3.

10 mg: Valkoinen tai vaalea, ovaalinmuotoinen tabletti, jossa jakoura toisella puolella ja molemmilla sivuilla, koko 11,0 x 5,5 mm ja toisella puolella merkintä R/4.

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, aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai
- diabetes ja vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1).

Munuaissairauden 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)
- ilmennyt glomerulaarinen ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria ≥ 3 g/24h (ks. kohta 5.1)

Oireilevan sydämen vajaatoiminnan hoito.

Ennusteen parantaminen 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

Aikuiset

Diureettihoitoa saavat potilaat

Hypotensiota saattaa esiintyä Ramipril ratiopharm -hoidon aloittamisen yhteydessä; tämä on todennäköisempää, jos potilas saa samanaikaisesti diureettihoitoa. Varovaisuutta suositellaan, sillä näillä potilailla voi olla neste- ja/tai suolavajausta.

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

Verenpainepotilaiden, joiden diureettihoitoa ei keskeytetä, Ramipril ratiopharm -hoito on aloitettava 1,25 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja kaliumin pitoisuutta seerumissa on seurattava. Jatkossa Ramipril ratiopharm -annos sovitetaan verenpainetavoitteen mukaan.

Verenpaine

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan kokonaistilanteen mukaan (ks. kohta 4.4), sekä sen perusteella miten hyvin verenpaine saadaan hallintaan.

Ramipril ratiopharmia voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmähoitona muihin ryhmiin kuuluvien verenpainelääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Aloituseros

Ramipril ratiopharm aloitetaan vähitellen ja suositeltu aloituseros on 2,5 mg vuorokaudessa. Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmä on voimakkaasti aktivoitunut, voivat kokea voimakkaan verenpaineen laskun aloituseroksen jälkeen. Näille potilaille suositellaan 1,25 mg:n aloituserosta ja hoidon aloittamista lääkärin valvonnassa.

Titraus ja ylläpitoeros

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

Aloituseros

Suosittelu aloituseros on 2,5 mg Ramipril ratiopharmia kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoeros

Annosta nostetaan vähitellen sen mukaan, miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Tavoitteena olevan ylläpitoannoksen - 10 mg Ramipril ratiopharmia kerran vuorokaudessa - saavuttamiseksi suositellaan, että annos nostetaan kaksinkertaiseksi yhden tai kahden viikon hoidon jälkeen ja uudelleen seuraavien kahden tai kolmen viikon jälkeen.

Ks. myös myös diureettia saavien potilaiden annostus edeltä.

Munuaissairauden hoito

Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria

Aloituseros

Suosittelu aloituseros on 1,25 mg Ramipril ratiopharmia 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 Ramipril ratiopharmia kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

Annosta nostetaan sen mukaan, miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Tavoitteena olevan ylläpitoannoksen - 10 mg Ramipril ratiopharmia vuorokaudessa - saavuttamiseksi suositellaan, että annos nostetaan kaksinkertaiseksi 5 mg:aan yhden tai kahden viikon kuluttua ja sitten 10 mg:aan Ramipril ratiopharmia seuraavien kahden tai kolmen viikon kuluttua. Tavoiteltu vuorokausiannos on 10 mg.

Potilaat, joilla on ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria ≥ 3 g/vrk

Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 1,25 mg Ramipril ratiopharmia 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

Potilaille, joiden tila on saatu vakaaksi diureettihoidolla, suositeltu aloitusannos on 1,25 mg vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

Ramipril ratiopharm -annosta nostetaan kaksinkertaiseksi 1–2 viikon välein, kunnes saavutetaan päivittäinen enimmäisannos 10 mg. Annostelu kahdesti vuorokaudessa on suositeltavaa.

Ennusteen parantaminen 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. myös annostus diureettihoidon saaville potilaille edellä.

Titraus ja ylläpitoannos

Päivittäistä annosta nostetaan kaksinkertaistamalla annos 1–3 päivän välein tavoitteena olevaan ylläpitoannokseen, 5 mg 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 edelleenkään 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 ≥ 60 ml/min, aloitusannosta (2,5 mg/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
- hemodialyysihoitoa 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 ratiopharm -hoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja enimmäisvuorokausiannos on 2,5 mg.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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.

Ramipril ratiopharm -tabletit suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan. Tabletit voidaan ottaa ennen ruokailua, ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen, sillä ruokailu ei vaikuta sen biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 5.2).

Ramipril ratiopharm -tabletit niellään nesteen kera. Niitä ei saa pureskella tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle ACE:n (angiotensiiniä konvertoivan entsyymien) estäjälle
- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä molemminpuolinen munuaisvaltimoahtauma, tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Ramipriilia ei saa antaa potilaalle, joka on hypotensiivinen tai jonka verenkierron tila on labiili.
- Ramipril ratiopharm -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityispotilasryhmät

Raskaus: ACE:n estäjien, kuten ramipriilin, tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei näiden lääkkeiden käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (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 suurentunut. Vaara on erityisen suuri, kun ensimmäistä kertaa annetaan samanaikaisesti ACE:n estäjä ja diureettia tai annosta nostetaan ensimmäistä kertaa.

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

- jos potilaalla on vaikea hypertensio
- jos potilaalla on dekompensoitu 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 (mukaan lukien diureetteja käyttävät potilaat)
- 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 liiallisen nestekuorman vaara).

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

Iäkkäät potilaat

Ks. kohta 4.2.

Reniiini-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 estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

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 seuranta 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 mukaan lukien ramipriilillä (ks. kohta 4.8).

Riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaista lääkitystä, kuten mTOR:in (rapamysiinin nisäkaskohde) estäjiä (esim. temsirolimuusi, everolimuusi, sirolimuusi; angioedeeman oireita ovat esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengitysvajausta; ks. lisäksi kohta 4.5) tai vildagliptiinia. Angioedeeman ilmetessä Ramipril ratiopharm -lääkitys on keskeytettävä.

Ensiapu on aloitettava välittömästi. Potilasta on tarkkailtava vähintään 12–24 tuntia ja potilaan voi kotiuttaa vasta, kun oireet ovat täysin hävinneet. Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien Ramipril ratiopharmilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (johon osalla potilaista liittyy pahoinvointia tai oksentelua).

Anafylaktiset reaktiot siedätushoidon aikana

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

Hyperkalemia

Hyperkalemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien Ramipril ratiopharmilla. Hyperkalemian suhteen riskiryhmään kuuluvat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jotka ovat iäkkäitä (> 70-vuotiaita), joilla on hoitamaton diabetes, hypoadosteronismi, tai potilaat, jotka käyttävät kaliumsuoloja, kaliumia säästäviä diureetteja tai muita lääkkeitä, jotka nostavat kaliumin pitoisuutta plasmassa (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, eli trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), tai joilla on kuivumista, akuutti dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta (ks. kohta 4.5).

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 skleroderma), ja kaikille, joita hoidetaan muilla lääkevalmisteilla, jotka voivat muuttaa veren kuvaa (ks. kohta 4.5 ja 4.8).

Etmiset 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, kuiva ärsytysyskä, joka helpottuu, kun hoito lopetetaan. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriötä sairastavien ei pidä käyttää tätä

lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät

Kehon ulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltraatio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja low density lipoprotein-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Kaliumsuolat, hepariini, kaliumia säästävät diureetit ja muut vaikuttavat aineet, jotka lisäävät kaliumin pitoisuutta plasmassa (mukaan lukien angiotensiini II-reseptorin salpaajat, takrolimuusi, syklosporiini): Hyperkalemiaa voi ilmetä ja sen vuoksi vaaditaan seerumin kaliumpitoisuuden tarkkaa seuranta.

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).

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. myös kohta 4.2).

Vasopressori-sympatomimeetit ja muut aineet (kuten isoprenaliini, dobutamiini, dopamiini, adrenaliini), jotka voivat vähentää Ramipril ratiopharmin verenpainetta laskevaa vaikutusta:

Verenpaineen seuranta suositellaan.

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, mukaan lukien insuliini:

Hypoglykeemiset reaktiot ovat mahdollisia. Verensokerin seuranta suositellaan.

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisaliisyylihappo:

Ramipril ratiopharmin verenpainetta laskevan vaikutuksen väheneminen on odotettavissa. Lisäksi ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikentymisen ja kaliumpitoisuuden lisääntymisen riskiä.

Trimetopriimi ja trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmävalmiste:

Hyperkalemian ilmaantuvuuden huomattiin lisääntyvän potilla, jotka käyttivät ACE:n estäjää ja trimetopriimiä tai trimetopriimiä ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta (ks. kohta 4.4).

mTOR:in estäjät tai DPP (dipeptidyylipeptidaasi) IV:n estäjät:

Suurentunut angioedeeman riski on mahdollinen potilailla, jotka käyttävät samanaikaisia lääkityksiä, kuten mTOR:in estäjiä (esim. temsirolimuusi, everolimuusi, sirolimuusi) tai vildagliptiinia. Hoito on aloitettava varoen (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ramipril ratiopharm -tablettien käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4) ja käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille tai angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Vastasyntyneitä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, on seurattava huolellisesti hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa riittävästi tietoa ramipriilin käytöstä imetyksen aikana, ramipriilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden imetystä.

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 käyttö).

Tämä on mahdollista erityisesti hoidon alussa tai lääkkeen vaihdon yhteydessä. Ensimmäisen annoksen jälkeen tai annosnostojen yhteydessä ei suositella autolla ajoa tai koneiden käyttöä useaan tuntiin.

4.8 Haittavaikutukset

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

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
<i>veri ja imukudos</i>		eosinofilia	valkosolujen vähyys (mukaan lukien		luuydindepresio, pansytopenia,

			neutropenia tai agranulosytoosi), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys		hemolyyttinen anemia
<i>immuunijärjestelmä</i>					anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, tumavastaineiden nousu
<i>umpieritys</i>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<i>aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	veren kaliumpitoisuuden nousu	anoreksia, ruokahalun heikkeneminen			veren natriumpitoisuuden lasku
<i>psykkiset häiriöt</i>		masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus	sekavuustila		keskittymiskyvyn häiriöt
<i>hermosto</i>	päänsärky, heitehuimaus	kiertohuimaus, tuntoharha, makuaistin puute, makuhäiriö	vapina, tasapainohäiriö		aivojen iskemia mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha
<i>silmät</i>		näköhäiriöt mukaan lukien näön hämärtyminen	sidekalvotulehdus		
<i>kuulo ja tasapainoelin</i>			heikentynyt kuulo, tinnitus		
<i>sydän</i>		sydänlihaksen iskemia, mukaan lukien <i>angina pectoris</i> tai sydäninfarkti, takykardia,			

		rytmihäiriö, sydämentykytys, perifeerinen turvotus			
<i>verisuonisto</i>	hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtäminen	punastelu	verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, vaskuliitti		Raynaud'n oireyhtymä
<i>hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskiontelon tulehdus, hengenahdistus	bronkospasmi mukaan lukien pahentunut astma, nenän tukkoisuus			
<i>ruoansulatus-elimistö</i>	ruoansulatuskanavan tulehdusreaktiot, ruoansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	haimatulehdus (ACE:n estäjille on raportoitu joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut mukaan lukien gastriiitti, ummetus, kuiva suu	glossiitti		aftainen suutulehdus
<i>maksa ja sappi</i>		maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu	kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio		akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan)
<i>iho ja ihonalainen kudokset</i>	ihottuma, erityisesti makulopapulaarinen	angioedeema; hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liikahikoilu	hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen	valoyliherkkyys	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasisin paheneminen, psoriasiforminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi

					eksanteema tai enanteema, alopesia
<i>luusto, lihakset ja sidekudos</i>	lihaskouristukset, lihaskipu	nivelkipu			
<i>munuaiset ja virtsatiet</i>		munuaistoiminnan heikentyminen mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, proteiurian lisääntyminen, veren urea- ja kreatiniinipitoisuuksien nousu			
<i>sukupuolielimet ja rinnat</i>		ohimenevä erektioimpotenssi, libidon väheneminen			gynekomastia
<i>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	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 olivat yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) lapsilla ja melko harvinaisia ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) aikuisilla
- sidekalvotulehdus oli yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) lapsilla ja harvainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) aikuisilla
- vapina ja urtikaria olivat melko harvinaisia ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) lapsilla ja harvinaisia ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) aikuisilla.

Ramipriilin yleinen turvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

ACE:n estäjien yliannostusoireisiin voi kuulua liiallinen perifeerinen vasodilataatio (merkittävä hypotensio, sokki), bradykardia, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja munuaisten vajaatoiminta. Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista tukihoidoa. Hoitona on ensisijaisesti detoksifikaatio

(mahahuhtelu, absorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana mukaan lukien α_1 -adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto. Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, estää dipeptidyylikarboksypeptidaasi 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, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. 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 hypertensiota sairastavien potilaiden verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen löyntitiheyttä.

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 kaksi 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 hemodynamiikkaan (vasemman ja oikean kammion täyttöpaineet laskivat, perifeerinen kokonaisvastus väheni, sydämen minuuttitilavuus nousi ja minuutti-indeksi parani). Se myös vähensi neuroendokriinistä aktivaatiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennalta ehkäisy/munuaisten suojaaminen:

Ennaltaehkäisevässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (HOPE-tutkimus) ramipriiliä annettiin tavanomaisen hoidon lisänä yli 9200 potilaalle. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski johtuen joko aterotromboottisesta sydän- ja verisuonisairaudesta (aikaisempi sepelvaltimotauti, aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai diabeteksestä, johon liittyi vähintään yksi muu riskitekijä (todettu mikroalbuminuria, kohonnut verenpaine, kohonnut kokonaiskolesterolitaso, matala HDL-kolesterolitaso tai tupakointi). Tutkimus osoitti, että ramipriili vähensi tilastollisesti merkittävästi sydäninfarktien, kardiovaskulaarikuolemien ja aivohalvausten esiintymistä sekä yksittäisinä primaarisina päätetapahtumina että yhdistetysti arvioituna.

HOPE-tutkimus, päätulokset:

	ramipriili	lumelääke	suhteellinen riski (95 % luottamusväli)	p-arvo
	%	%		
kaikki potilaat	n = 4645	n = 4652		
primaariset yhdistetyt pääte tapahtumat	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
sydäninfarkti	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
kardiovaskulaarikuolema	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
aivohalvaus	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
sekundaariset pääte tapahtumat				
kuolema mistä tahansa syystä	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
revaskularisaation tarve	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
sairaalahoido epästabiliin anginan vuoksi	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
sairaalahoido sydämen vajaatoiminnan vuoksi	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
diabetekseen liittyvät komplikaatiot	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 plasebo ja tutkittiin lisälääkityksen vaikutusta 3577 potilaaseen, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita (ei yläikärajaa), ja joista suurimmalla osalla oli tyypin 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, vastaten RRR 24 %; 95 % CI [3–40], p = 0,027.

REIN-tutkimuksessa, joka oli lumekontrolloitu, randomisoitu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, tavoitteena oli arvioida ramipriilihoiton 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 proteiinieritys 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 ramipriili-ryhmän saaman selvän hyödyn vuoksi) osoitti, että keskimääräinen glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) heikkeneminen/kk 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]/kk ja noin 4 ml/min/vuosi; 23,1 % ramipriiliryhmän potilaista toteutui yhdistetty sekundaarinen päätapahtuma, joka oli seerumin kreatiniinipitoisuuden perustason kaksinkertaistuminen ja/tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (vaatii dialyysihoidoa tai munuaissiirännäistä) vs. 45,5 % lumelääkeryhmän potilaista (p = 0,02).

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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaissairauksen 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 estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppi 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 2000 potilasta, joilla oli kliinisesti todetun sydäninfarktin jälkeen ohimeneviä tai pysyviä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta. Ramipriilihoito 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 hypertensiota sairastavaa lapsipotilasta (73 %:lla primaari hypertensio), potilaat saivat ramipriiliä painon mukaan joko pienen, keskisuuren tai suuren annoksen, jotta saavutettiin ramipriilaatin 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 varmistettu hypertensio.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineetiikka ja metabolia

Imeytyminen

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

Ramipriilaatin, ainoan aktiivisen metaboliitin, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa ramipriilin ottamisesta. Tasaiset ramipriilaattipitoisuudet plasmassa tavanomaisella kerran päivässä annettavalla ramipriiliannoksella saavutetaan neljäntenä hoitopäivänä.

Jakautuminen

Ramipriili sitoutuu seerumin proteiineihin 73 %:sti ja ramipriilaatti noin 56 %:sti.

Biotransformaatio

Ramipriili metaboloituu melkein täysin ramipriilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramipriilaatin 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.

Suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen rintamaidossa ei ollut mitattavia pitoisuuksia ramipriiliä, eikä sen metaboliittia. Toistettujen annosten vaikutuksia ei kuitenkaan tunneta.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Ramipriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 30 hypertensiota sairastavalla 2-16-vuotiaalla lapsipotilaalla, jotka painoivat ≥ 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

Akuuttia toksisuutta ei ole todettu suun kautta otetulla ramipriilillä tutkittaessa jyrksijöitä tai koiria.

Toksisuuskokeita pitkäkestoisesta suun kautta annosta on tehty rotille, koirille ja apinoille. Kaikilla kolmella 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 päivittäisiä annoksia 2 mg/kg/vrk, 2,5 mg/kg/vrk ja 8 mg/kg/vrk vastaavasti ilman haitallisia vaikutuksia.

Hyvin nuorilla rotilla on havaittu pysyviä munuaisvaurioita ramipriilin kerta-annosten jälkeen.

Reproduktiiviset toksisuuskokeet rotille, kaneille ja apinoille eivät paljastaneet teratogeenisiä ominaisuuksia.

Fertiliteetti ei heikentynyt kumpaakaan sukupuolta olevilla rotilla.

Ramipriilin anto rotille raskauden 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumvetykarbonaatti
laktoosimonohydraatti
kroskarmelloosinatrium

esigelatinoitu tärkkelys
natriumstearyylifumaraatti
keltainen rautaoksidi (vain 2,5 mg ja 5 mg tableteissa)
punainen rautaoksidi (vain 5 mg tableteissa)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaukset (A/AI).
Pakkaus koot: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100x1 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg:	19362
5 mg:	19363
10 mg:	19364

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.2.2019