

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: yksi tabletti sisältää 155,0 mg, 94,0 mg tai 193,2 mg laktoosimonohydraattia.

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-angiotensini-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 ylläpitoannos

Annos voidaan kaksinkertaistaa 2–4 viikon välein toivotun verenpainetasoon 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 ylläpitoannos

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 uudestaan seuraavien kahden tai kolmen viikon jälkeen.

Ks. myös myös diureettia saavien potilaiden annostus edeltä.

Munuaissairauden hoito

Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria

Aloituseros

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 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 diureettihoitoa 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 haurailla 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).
- Samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Ramipriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityispopulaatioryhmät

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 potilaille 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).

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.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteeella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen ramipriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Ramipriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

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 siedätyshoidon 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 siedätyshoidon aloitusta.

Seerumin kaliumpitoisuus

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 joilla on kuivumista, akuutti dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi.

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja tai muita plasman kaliumin pitoisuutta lisääviä valmisteita (esim. hepariinia, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta (ks. kohta 4.5).

Neutropenia / agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia kuten myös trombositopeniaa ja anemiaa on todettu harvoin ja myös luuydinsuppressiota on raportoitu. Verenkuvan 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 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 verenpainetautia, 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.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Vasta-aiheet yhdistelmät

Kehon ulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio 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

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin ramipriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos ramipriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten

trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Ramipriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Takrolimuusi

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 asetyylisalisyylihappo:

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

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 neutropenia tai agranulosytoosi), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys		luuydindepresio, pansytopenia, hemolyyttinen anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>					anafylaktiset tai anafylaktoidi-

					set reaktiot, tumavast- aineiden nousu
<i>Umpieritys</i>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukai- sen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<i>Aineenvaihdun- ta ja ravitse- mus</i>	veren kaliumpitoisuu- den nousu	anoreksia, ruokahalun heikkeneminen			veren natriumpitoi- suuden lasku
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		masentunei- suus, ahdistu- neisuus, her- mostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus	sekavuustila		keskittymis- kyvyn häiriöt
<i>Hermosto</i>	päänsärky, heitehuimaus	kiertohuimaus, tuntoharha, makuainin puute, makuhäiriö	vapina, tasapainohäiriö		aivojen iskemia mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psykomotoris- ten taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha
<i>Silmät</i>		näköhäiriöt mukaan lukien näön hämartyminen	sidekalvotulehdus		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			heikentynyt kuulo, tinnitus		
<i>Sydän</i>		sydänlihaksen iskemia, mukaan lukien <i>angina pectoris</i> tai sydäninfarkti, takykardia, rytmihäiriö, sydämentyky- tys, perifeerinen turvotus			
<i>Verisuonisto</i>	hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen	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>Ruoansulatuselimistö</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 angioedemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liikkahikoilu	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

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 (mahahuuhdeltu, 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 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 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 hemodynaamiikkaan (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 primarisina 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 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 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 päätetapahtuma, joka oli seerumin kreatiinipitoisuuden 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 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 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 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka 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 hyötösus 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 ramipriilaattiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramipriilaatin glukuronideiksi.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Seerumin ramipriilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramipriilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsymistä irtautumisesta johtuu, että ramipriilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla plasmapitoisuuksilla on hidastunut.

Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen ramipriilaattipitoisuuksien puoliintumisaika oli 13 - 17 tuntia 5 - 10 mg annoksille ja pidempi pienemmille 1,25 - 2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramipriilaattia 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 ramipriilaatin 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 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.

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 jyrssiöitä 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. Fertiliiteetti 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 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaukset (A/A).

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: 30.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ramipril ratiopharm 2,5 mg tabletter

Ramipril ratiopharm 5 mg tabletter

Ramipril ratiopharm 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg ramipril.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 155,0 mg, 94,0 mg eller 193,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

2,5 mg: Gul, oval tablett försedd med brytskåra på den ena sidan och längs bägge kanterna. Storlek: 10,0 x 5,0 mm. Präglad med "R/2" på den ena sidan.

5 mg: Ljusröd, oval tablett försedd med brytskåra på den ena sidan och längs bägge kanterna. Storlek: 8,8 x 4,4 mm. Präglad med "R/3" på den ena sidan.

10 mg: Vit eller ljus, oval tablett försedd med brytskåra på den ena sidan och längs bägge kanterna. Storlek: 11,0 x 5,5 mm. Präglad med "R/4" på den ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni

Prevention av hjärt- och kärlhändelser: reduktion av morbiditet och mortalitet hos patienter med

- aterotrombotisk hjärt- och kärlsjukdom (tidigare kranskärslssjukdom, stroke eller perifer kärlsjukdom) eller
- diabetes och minst en kardiovaskulär riskfaktor (se avsnitt 5.1).

Behandling av njursjukdom:

- begynnande glomerulär diabetesnefropati, definierad som förekomst av mikroalbuminuri
- manifest glomerulär diabetesnefropati definierad som makroproteinuri hos patienter med minst en kardiovaskulär riskfaktor (se avsnitt 5.1)
- manifest glomerulär icke-diabetisk nefropati definierad som makroproteinuri ≥ 3 g/24 h (se avsnitt 5.1).

Behandling av symtomatisk hjärtsvikt.

För förbättrad prognos efter akut hjärtinfarkt: reduktion av mortalitet i den akuta fasen hos patienter med kliniska tecken på hjärtsvikt när behandlingen påbörjas > 48 timmar efter en akut hjärtinfarkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Patienter som behandlas med diuretika

Hypotoni kan förekomma i början av behandlingen med Ramipril ratiopharm; detta inträffar mer sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet rekommenderas därför, eftersom dessa patienter kan lida av vätske- och/eller saltbrist.

Diuretika ska om möjligt sättas ut 2 till 3 dagar innan behandling med Ramipril ratiopharm påbörjas (se avsnitt 4.4).

Hos hypertensiva patienter där diuretikabehandlingen inte avbryts, ska behandlingen med Ramipril ratiopharm inledas med en dos på 1,25 mg. Njurfunktion och serumkalium ska monitoreras. Därefter bör dosen av Ramipril ratiopharm justeras enligt målbloodtrycket.

Hypertoni

Dosen bör anpassas individuellt i överensstämmelse med patientprofilen (se avsnitt 4.4) och på basen av hur väl blodtrycket fås under kontroll.

Ramipril ratiopharm kan användas i monoterapi eller i kombination med antihypertensiva läkemedel ur andra läkemedelsgrupper (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Startdos

Ramipril ratiopharm ska sättas in gradvis med en rekommenderad initialdos på 2,5 mg dagligen. Patienter med ett kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system kan uppleva ett överdrivet blodtrycksfall efter den första dosen. En startdos på 1,25 mg rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen ska då inledas under medicinsk övervakning.

Titring och underhållsdos

Dosen kan dubblas med två- till fyraveckorsintervall för att successivt nå målbloodtrycket; maximal tillåten dos av Ramipril ratiopharm är 10 mg dagligen. Dosen administreras vanligtvis en gång dagligen.

Prevention av hjärt- och kärlhändelser

Startdos

Rekommenderad startdos är 2,5 mg Ramipril ratiopharm en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Dosen ökas småningom i enlighet med hur patienten tolererar läkemedlet. För att uppnå måldosen på 10 mg Ramipril ratiopharm per dygn, rekommenderas en fördubbling av dosen efter en eller två veckor, och därefter en ny dosfördubbling om två eller tre veckor.

Se även dosering till patienter som behandlas med diuretika (ovan).

Behandling av njursjukdom

Diabetiker med mikroalbuminuri

Startdos

Rekommenderad startdos är 1,25 mg Ramipril ratiopharm en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Dosen ökas enligt patientens förmåga att tolerera den aktiva substansen. En fördubbling av dosen till 2,5 mg rekommenderas om två veckor, och en ökning till 5 mg efter de följande två veckorna.

Diabetiker med minst en kardiovaskulär riskfaktor

Startdos

Rekommenderad startdos är 2,5 mg Ramipril ratiopharm en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Dosen ökas enligt patientens förmåga att tolerera läkemedlet. En dubblering av dygnsdosen till 5 mg ramipril rekommenderas efter en eller två veckor och därefter en ökning till 10 mg Ramipril ratiopharm efter ytterligare två eller tre veckor. Måldosen är 10 mg dagligen.

Patienter med icke-diabetisk nefropati definierad som makroproteinuri ≥ 3 g/dygn

Startdos

Rekommenderad startdos är 1,25 mg Ramipril ratiopharm en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Dosen ökas enligt patientens förmåga att tolerera läkemedlet. En dubblering till 2,5 mg ramipril rekommenderas efter två veckor och därefter en ny ökning till 5 mg ramipril efter ytterligare två veckor.

Symtomatisk hjärtsvikt

Startdos

Hos patienter som är stabiliserade på diuretikabehandling rekommenderas en initialdos på 1,25 mg per dygn.

Titring och underhållsdos

Dosen Ramipril ratiopharm ska dubblas varje eller varannan vecka upp till en maximal dygnsdos på 10 mg. Två administreringstillfällen per dag är att föredra.

För förbättrad prognos efter akut hjärtinfarkt då patienten lider av hjärtsvikt

Startdos

48 timmar efter en hjärtinfarkt hos en kliniskt och hemodynamiskt stabil patient, är startdosen 2,5 mg två gånger dagligen i tre dagar. Om initialdosen på 2,5 mg inte tolereras ska 1,25 mg två gånger per dag ges i två dagar innan dosen ökas till 2,5 mg och 5 mg två gånger dagligen. Om dosen inte kan ökas till 2,5 mg två gånger dagligen ska behandlingen sättas ut.

Se även dosering för diuretikabehandlade patienter ovan.

Titring och underhållsdos

Dygnsdosen ökas successivt genom att dosen dubblas i intervaller om en till tre dagar upp till mål- och underhållsdosen på 5 mg två gånger dagligen. Där så är möjligt delas underhållsdosen upp på två administreringstillfällen. Om dosen inte kan ökas till 2,5 mg två gånger dagligen ska behandlingen sättas ut. Tillräcklig erfarenhet från behandling av patienter med grav (NYHA IV) hjärtsvikt direkt efter hjärtinfarkt saknas fortfarande. Om beslut tas att behandla dessa patienter, rekommenderas att behandlingen inleds med 1,25 mg en gång dagligen och att särskild försiktighet iaktas vid eventuell dosökning.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dygnsdosen hos patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatininclearance (se avsnitt 5.2):

- om kreatininclearance är ≥ 60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos är 10 mg
- om kreatininclearance är mellan 30 och 60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos är 5 mg

- om kreatininclearance är mellan 10 och 30 ml/min, är initialdosen 1,25 mg/dag och maximal dygnsdos är 5 mg
- hos hypertensiva patienter som får hemodialys: ramipril är obetydligt dialyserbart; initialdosen är 1,25 mg/dag och den maximala dygnsdosen är 5 mg; läkemedlet ska administreras några timmar efter genomförd hemodialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion får en behandling med Ramipril ratiopharm endast inledas under noggrann medicinsk övervakning. Maximal tillåten dygnsdos är 2,5 mg ramipril.

Äldre patienter

Initialdosen bör vara lägre och efterföljande dositering bör utföras i fler steg än vanligt på grund av en större risk för biverkningar särskilt hos mycket gamla och sköra patienter. En reducerad initialdos på 1,25 mg ramipril bör övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av ramipril för barn har ännu inte fastställts. Tillgänglig information för ramipril finns i avsnitt 4.8, 5.1, 5.2 och 5.3, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

Ramipril ratiopharm ska helst tas en gång per dag och vid samma tidpunkt varje dag. Tablettorna kan tas före måltid, i samband med måltid och efter måltid, eftersom föda inte inverkar på läkemedlets biotillgänglighet (se avsnitt 5.2).

Ramipril ratiopharm tablettorna ska sväljas tillsammans med vätska. Tablettorna får inte tuggas på eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, någon annan ACE-hämmare (angiotensinkonvertashämmare) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Angioödem i anamnesen (ärfligt, idiopatiskt eller tidigare angioödem orsakat av ACE-hämmare eller AIIRA).
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid en kvarvarande njure.
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Ramipril får inte användas hos patienter med hypotensiva eller hemodynamiskt labila tillstånd.
- Samtidig behandling med Ramipril ratiopharm och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med *diabetes mellitus* eller njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- En samtidig behandling med kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan. En ramiprilbehandling får inte inledas förrän tidigast 36 timmar efter den sista dosen av ett kombinationspreparat med sakubitril och valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda patientgrupper

Graviditet:

Behandling med ACE-hämmare, såsom ramipril, eller AIIRA bör inte påbörjas under pågående graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare eller AIIRA anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet, bör en eventuell behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Patienter med ökad risk för hypotoni

- Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system löper risk för ett alltför uttalat blodtrycksfall och en försämring av njurfunktionen till följd av ACE-hämningen; särskilt om ACE-hämmare och diuretikum ges som kombination för första gången, eller i samband med den första dosökningen.

En signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan förväntas, och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är därför nödvändigt bl.a. hos:

- patienter med grav hypertension
- patienter med dekompenenserad kongestiv hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödes hinder till vänsterkammaren (t.ex. aorta- eller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos i den ena njuren
- patienter med vätske- eller saltbrist eller där sådan riskerar att utvecklas (inkluderande patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som ska genomgå någon större operation eller ges anestesi med medel som orsakar hypotoni.

Generellt sett rekommenderas att dehydrering, hypovolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen inleds (hos patienter med hjärtsvikt måste en sådan korrigerings dock noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

- Övergående eller ihållande hjärtsvikt efter hjärtinfarkt

- Patienter med risk för kardiell eller cerebral ischemi i händelse av akut hypotoni

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

Äldre patienter

Se avsnitt 4.2.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det föreligger bevis för att ett samtidigt bruk av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet genom samtidigt bruk av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om en dubbel blockad anses absolut nödvändig, ska behandlingen ges under översyn av specialistläkare och med noggrann, ofta återkommande kontroll av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II receptorblockerare ska inte ges samtidigt till patienter med diabetesnefropati.

Kirurgi

Rekommendationen lyder att behandling med ACE-hämmare, såsom ramipril, bör upphöra en dag innan planerad kirurgi, om möjligt.

Monitorering av njurfunktionen

Patientens njurfunktion ska utvärderas både innan och under behandlingen; och dosen bör justeras utefter njurfunktionen, särskilt under de första behandlingsveckorna. Särskilt noggrann monitorering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämrade njurfunktion speciellt hos patienter som genomgått njurtransplantation eller som lider av kongestiv hjärtsvikt.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive ramipril (se avsnitt 4.8).

Vid fall av angioödem ska medicineringen med Ramipril ratiopharm avbrytas.

Första hjälpen åtgärder ska sättas in omedelbart. Patienten ska övervakas i minst 12–24 timmar och kan skrivas ut från sjukhusvård först då symtomen försvunnit helt.

Ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerat på grund av en ökad risk för angioödem. En behandling med kombinationen sakubitril och valsartan får startas tidigast då minst 36 timmar passerat sedan den sista dosen ramipril. Ramipril får inte sättas in förrän minst 36 timmar förflutit efter den sista dosen av ett kombinationspreparat med sakubitril och valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

En samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan öka risken att för angioödem (t.ex. svullnad i andningsvägar, tunga – eventuellt i kombination med försämrad andningsfunktion; se avsnitt 4.5). Försiktighet krävs därmed vid behandlingsstart med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller vildagliptin hos patienter som redan behandlas med ACE-hämmare.

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive Ramipril ratiopharm (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar).

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering

Sannolikheten för och svårighetsgraden av anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner på insektsgift och andra allergener ökar vid samtidig behandling med ACE-hämmare. Ett tillfälligt utsättande av Ramipril ratiopharm innan hyposensibilisering bör övervägas.

Kaliumhalten i serum

Hyperkalemi har observerats hos en del patienter som behandlats med ACE-hämmare, inklusive Ramipril ratiopharm. De som riskerar att utveckla hyperkalemi är patienter med nedsatt njurfunktion, en relativt hög ålder (> 70 år), okontrollerad *diabetes mellitus*, hypoaldosteronism samt patienter med tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtkompensation eller metabol acidosis.

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi, eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Om patientens njurfunktion är normal, är denna effekt dock i vanliga fall utan betydelse. En hyperkalemi är dock möjlig hos patienter med njurinsufficiens och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättningsmedel med kalium), kaliumsparande diuretika eller övriga preparat som kan öka kaliumhalten i plasma [t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol (en kombination av trimetoprim och sulfametoxazol)], och särskilt hos patienter som använder aldosteronhämmande medel eller angiotensinreceptorblockerare. Försiktighet ska iaktas och kaliumhalten i serum samt patientens njurfunktion följas upp hos patienter som tar ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare (se avsnitt 4.5).

Om en samtidig behandling med ovan nämnda substanser anses nödvändig, rekommenderas regelbundna kontroller av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, samt trombocytopeni och anemi har setts i sällsynta fall, och även benmärgsdepression har rapporterats. Kontroll av leukocytstatus rekommenderas för att upptäcka möjlig leukopeni. Noggrannare kontroller rekommenderas i den initiala fasen av behandlingen samt hos patienter med försämrad njurfunktion, patienter med samtidig kollagensjukdom (t.ex. SLE eller skleroderma) samt hos patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbilden (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Etniska skillnader

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke-svarta.

Liksom andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens hypertension med låga reninivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr, ihållande och försvinner efter avslutande av behandling. Hosta som uppkommit på grund av användning av ACE-hämmare skall tas i beaktande som en differentialdiagnos vid hosta.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerat p.g.a. en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

En samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Kontraindicerade kombinationer

Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor, såsom högpermeabla dialysmembran eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitril) och LDL-aferes med dextransulfat är kontraindicerade p.g.a. en ökad risk för svåra anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling är nödvändig, bör möjligheten till annan typ av dialysmembran eller annan klass av antihypertensiv behandling tas i beaktande.

Försiktighetsåtgärder

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningsmedel med kalium

Trots att kaliumhalten i allmänhet bibehålls inom normala gränsvärden, kan en del patienter som behandlas med ramipril uppvisa hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättningsmedel med kalium kan leda till betydande ökning av serumkalium. Försiktighet krävs även om ramipril används samtidigt med andra läkemedel som kan höja kaliumhalten, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (en kombination av trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim har en känd kaliumsparande diuretikaeffekt som påminner om den hos ramipril. En kombination av ramipril och ovannämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om ett samtidigt bruk är nödvändigt, ska försiktighet iaktas och serumkalium kontrolleras med täta mellanrum.

Ciklosporin

En samtidig behandling med ACE-hämmare och ciklosporin kan leda till hyperkalemi. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

En samtidig behandling med ACE-hämmare och heparin kan leda till hyperkalemi. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Takrolimus

Hyperkalemi kan förekomma, och därför krävs noggrann uppföljning av serumkalium.

Kliniska studier har visat att en dubbelblockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) med samtidigt bruk av ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare eller aliskiren är förknippat med en ökad förekomst av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) i jämförelse mot användning av endast ett läkemedel som inverkar på RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

Antihypertensiva läkemedel (t.ex. diuretika) och andra substanser med blodtryckssänkande potential (t.ex. nitrater, tricykliska antidepressiva, anestetika, akut alkoholintag, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):

En effektivering av den blodtryckssänkande effekten är att förvänta (för diuretika, se även avsnitt 4.2).

Sympatomimetiska vasopressorer och andra substanser (såsom isoprenalin, dobutamin, dopamin, adrenalin) som kan reducera den antihypertensiva effekten av Ramipril ratiopharm

Uppföljning av blodtrycket rekommenderas.

Allopurinol, immunsuppressiva medel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och övriga ämnen som kan orsaka förändringar i patientens blodbild

Ökad risk för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Litiumsalter

ACE-hämmare kan minska utsöndringen av litium ur kroppen, vilket gör att litiumtoxiciteten kan öka.

Litiumhalten i serum ska följas upp.

Antidiabetika, inklusive insuliner

Hypoglykemiska reaktioner är möjliga. Blodsockerkontroll rekommenderas.

Icke-steroida, antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) och acetylsalicylsyra

En minskad blodtryckssänkande effekt av Ramipril ratiopharm är att vänta. Dessutom kan ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och NSAID öka risken för försämrad njurfunktion och ökat serumkalium.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ramipril ratiopharm rekommenderas inte under den första trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4), och detta läkemedel är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Epidemiologiska data tyder på en ökad risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester. Resultaten är dock inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, vid behov, en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare och angiotensin II receptorantagonister (AIIRA) under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbeningen) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

På grund av otillräcklig information angående användning av ramipril vid amning rekommenderas inte ramipril, utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil i samband med amning är att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar (t.ex. blodtrycksfall och därav följande symtom, såsom yrsel) kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan och utgör därmed en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner).

Detta kan inträffa särskilt i början av behandlingen, eller när byte sker från andra läkemedel. Efter den första dosen eller påföljande dosökning är det inte tillrådligt att köra bil eller hantera maskiner på flera timmar.

4.8 Biverkningar

Ramiprils säkerhetsprofil inkluderar ihållande torrhosta och biverkningar relaterade till hypotoni. Allvarliga biverkningar inkluderar angioödem, hyperkalemi, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande system:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		eosinofili	minskat antal vita blodkroppar (inklusive neutropeni eller agranulocytos), minskat antal röda blodkroppar, lågt hemoglobinvärde, minskat antal blodplättar		benmärgsdepression, pancytopeni, hemolytisk anemi
<i>Immunsystemet</i>					Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, ökad förekomst av antinukleära antikroppar
<i>Endokrina systemet</i>					SIADH (inadekvat ADH-sekretion)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ökad kaliumhalt i blodet	Aptitlöshet, minskad matlust			Sänkt natriumhalt i blodet
<i>Psykiska störningar</i>		Depression, ångest, nervositet, rastlöshet, sömnstörningar inklusive dåsighet	Förvirrings-tillstånd		Störningar i koncentrationsförmågan
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, svindel	Yrsel, parestesier, förlust av smaksinnet,	Tremor, balansstörningar		Cerebral ischemi inklusive

		smakrubbingar			ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av den psykomotoriska förmågan, brännande känsla, parosmi
<i>Ogon</i>		Synstörningar inklusive dimsyn	Konjunktivit		
<i>Öron och balansorgan</i>			Nedsatt hörsel, tinnitus		
<i>Hjärtat</i>		Hjärtmuskels ischemi inklusive <i>angina pectoris</i> eller hjärtinfarkt, takykardi, arytmier, palpitationer, perifert ödem			
<i>Blodkärlen</i>	Hypotoni, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope	Blodvallningar	Vaskulär stenosis, hypoperfusion, vaskulit		Raynauds fenomen
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Rethosta, bronkit, sinusit, dyspné	Bronkospasmer inklusive försämrade astma, täppt näsa			
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinal inflammation, matsmältningsbesvär, bukbehag, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar	Pankreatit (mycket sällsynta fall av dödlig utgång har rapporterats med ACE-hämmare), ökade pankreasenzymer, angioödem i tunntarmen, övre magsmärta inklusive gastrit, förstoppning, muntorrhet	Glossit		Aftös stomatit
<i>Lever och gallvägar</i>		Förhöjda leverenzym och/eller ökat konjugerat bilirubin	Kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada		Akut leversvikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt)

<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hudutslag, särskilt makulopapulära	Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna p.g.a. angioödem få en dödlig utgång, klåda, hyperhidros	Fjällande utslag, urtikaria, onycholys	Ljusöverkänslighet	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasiform dermatit, pemfigoida eller lichenoida exantern eller enantern, alopeci
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Muskelspasmer, myalgi	Artralgi			
<i>Njurar och urinvägar</i>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, förvärring av tidigare proteinuri, ökning av blodurea och blodkreatinin			
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Övergående erektil impotens, minskad libido			Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Bröstsmärta, trötthet	Feber	Asteni		

Pediatrik population

Säkerheten av ramipril följdes hos 325 barn och ungdomar i åldrarna 2 - 16 år under två kliniska prövningar. Medan typen och svårighetsgraden av biverkningarna var desamma som hos vuxna, var frekvensen av följande biverkningar högre hos barn:

- Takykardi, nästäppa och rinit var vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos barn, och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) inom den vuxna populationen.
- Konjunktivit var vanligt ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hos barn, men sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) inom den vuxna populationen.
- Tremor och urtikaria var mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) hos barn, men sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) inom den vuxna populationen.

Den sammantagna säkerhetsprofilen för ramipril hos barn skiljer sig inte väsentligt från säkerhetsprofilen hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom associerade med en överdosering av ACE-hämmare kan innefatta överdriven perifer vasodilatation (med uttalad hypotoni, chock), bradykardi, störningar i elektrolytbalansen samt njurinsufficiens. Patienten bör monitoreras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar i första hand avgiftning (magsköljning, administrering av adsorberande medel) och åtgärder för att upprätthålla hemodynamisk stabilitet, inkluderande administrering av α 1-adrenerga agonister eller angiotensin-II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras dåligt ur blodet via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare
ATC-kod: C09AA05

Verkningsmekanism

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensinkonvertasenzym, d.v.s. ACE; kininas II). I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktorsubstansen angiotensin II, liksom det katalyserar nedbrytningen av det aktiva vasodilaterande ämnet bradykinin. Den minskade angiotensin-II-bildningen och hämningen av nedbrytningen av bradykinin leder till vasodilatation.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteronsekretionen. Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare är lägre hos svarta (afrokaribiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en hypertensiv population med lågt reninstatus) än hos icke-svarta patienter.

Farmakodynamisk effekt

Antihypertensiv effekt

En administrering av ramipril minskar det perifera artärtrycket. Generellt sett inträffar inga större förändringar i det renala plasmaflödet eller den glomerulära filtrationshastigheten. Administrering av ramipril till hypertensiva patienter medför en blodtryckssänkning i såväl liggande som stående ställning, utan kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen.

Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkande effekten av en oral engångsdos inom 1 - 2 timmar efter administreringen. Maximal blodtryckseffekt av en oral engångsdos erhålls inom 3 - 6 timmar. Durationen av den antihypertensiva effekten av en engångsdos är vanligtvis 24 timmar. Den maximala antihypertensiva effekten av ramipril vid fortsatt behandling visar sig i allmänhet efter 3 till 4 veckor av regelbundet bruk. Det har visats att den antihypertensiva effekten bibehålls under långtidsterapi som varar i 2 år.

Ett abrupt utsättande av ramipril orsakar inte någon snabb och häftig ökning av blodtrycket.

Hjärtsvikt

Ramipril har visat sig vara effektivt som tillägg till konventionell behandling med diuretika och eventuella hjärtglykosider hos patienter med New York Heart Association klass II-IV. Läkemedlet har gynnsamma effekter på hjärthemodynamiken (minskar vänster och höger kammarfyllnadstryck, minskar totalt perifert kärlmotstånd, ökar hjärtminutvolymen och förbättrar hjärtindex). Läkemedlet minskade även den neuroendokrina aktiveringen.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av hjärt- och kärlhändelser/nefroprotektion

I en placebokontrollerad studie gällande prevention (HOPE) gavs 9 200 patienter ramipril som tillskott till en normal standardbehandling. I studien deltog patienter med ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar till följd av aterotrombotisk hjärt- och kärlsjukdom (tidigare kranskärlssjukdom, stroke eller perifer kärlsjukdom) eller diabetes med minst en ytterligare riskfaktor (konstaterad mikroalbuminuri, hypertension, ökad kolesterollhalt i serum, låg nivå av HDL-kolesterol eller rökning). Studien visade att ramipril gav en statistiskt betydande minskning av antalet hjärtinfarkter, kardiovaskulära dödsfall och fall av stroke; både då dessa analyserades som enskilda primära effektmått och som kombinerat effektmått.

HOPE-studiens primära resultat:

	ramipril	placebo	relativ risk (95 % konfidensintervall)	p-värde
	%	%		
Alla patienter	n = 4645	n = 4652		
Primära kombinerade effektmått	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Hjärtinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Kardiovaskulär mortalitet	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Stroke	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Sekundära effektmått				
Mortalitet oberoende av orsak	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Behov av revaskularisering	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Sjukhusvård p.g.a. instabil angina	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Sjukhusvård p.g.a. hjärtinsufficiens	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Diabetiska komplikationer	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

I MICRO-HOPE-studien, en fördefinierad substudie till HOPE, undersöktes effekterna av ett tillägg av ramipril 10 mg till nuvarande behandlingsregim jämfört med placebo hos 3 577 patienter på 55 år eller äldre (utan någon övre åldersgräns), där en majoritet av patienterna hade typ-2-diabetes (och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor) och var antingen normotensiva eller hypertensiva.

Den primära analysen visade att 117 (6,5 %) av deltagarna som fick ramipril och 149 (8,4 %) som fick placebo utvecklade manifest nefropati, vilket motsvarar ett RRR på 24 % ; 95 % KI = 3 - 40, p = 0,027.

REIN-studien, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper syftade å sin sida till att utvärdera effekten av ramiprilbehandling på försämringstakten av glomerulär filtrationshastighet (GFR) hos 352 normotensiva eller hypertensiva patienter (18 - 70 år) som led av mild (genomsnittlig proteinutsöndring i urinen > 1 och < 3 g/24 timmar) eller svår proteinuri (≥ 3 g/24 timmar) p.g.a. kronisk icke-diabetisk nefropati. Båda subgrupperna stratifierades prospektivt.

Studien avbröts i förtid hos de patienter som hade den svåraste formen av proteinuri, eftersom en överväldigande nytta sågs i ramiprilgruppen. Huvudanalysen av den här subgruppen visade att medeltakten av GFR-försämringen per månad var lägre med ramipril än med placebo; -0,54 (0,66) jämfört med -0,88 (1,03) ml/min/månad, p = 0,038. Skillnaden mellan grupperna var alltså 0,34 [0,03 - 0,65] per månad och

ungefär 4 ml/min/år. 23,1 % av patienterna i ramiprilgruppen nådde det sekundära kombinerade effektmåttet att fördubbla serumkreatininkoncentrationen från studiestart och/eller terminal njursjukdom (ESRD) (behov av dialys eller njurtransplantation) jämfört med 45,5 % i placebogruppen (p = 0,02).

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar[ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D(The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Sekundär prevention efter akut hjärtinfarkt

AIRE-studien inkluderade mer än 2 000 patienter med övergående/ihållande kliniska tecken på hjärtsvikt efter dokumenterad hjärtinfarkt. Ramiprilbehandlingen påbörjades 3 till 10 dagar efter den akuta hjärtinfarkten. Studien visade att efter en uppföljningstid på i medeltal 15 månader var mortaliteten hos ramiprilbehandlade patienter 16,9 % och hos placebobehandlade patienter 22,6 %. Detta innebär en absolut mortalitetsreduktion på 5,7 % och en relativ riskreduktion på 27 % [95 % KI (11–40 %)].

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie innefattande 244 pediatrika patienter med hypertension (73 % primär hypertension) i åldrarna 6 - 16 år, fick patienterna ramipril. Ramipril gavs utifrån barnens kroppsvikt antingen i låg dos, medeldos eller hög dos för att uppnå plasmakoncentrationer av ramiprilat motsvarande vuxendoser om 1,25 mg, 5 mg och 20 mg. I slutet på den fjärde veckan var ramipril ineffektivt med avseende på effektmåttet (endpoint) sänkt systoliskt blodtryck, men däremot sänktes det diastoliska blodtrycket vid högsta dos. Både medel- och höga doser av ramipril visade en signifikant sänkning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck hos barn med bekräftad hypertension.

Denna effekt sågs inte i en fyraveckors dosökande, randomiserad, dubbelblind utsättningsstudie på 218 pediatrika patienter i åldrarna 6 - 16 år (75 % primär hypertension), där både diastoliskt och systoliskt blodtryck uppvisade modest ”rebound” men ej statistiskt signifikant tillbakagång till baseline när samtliga tre dosnivåer [låg dos (0,625 - 2,5 mg), medeldos (2,5–10mg) eller hög dos (5 mg - 20 mg)] baserade på vikt, testades. Ramipril hade ingen linjär dos-respons i den pediatrika population som studerades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik och metabolism

Absorption

Ramipril absorberas snabbt från magtarmkanalen efter oral administrering och maximal plasmakoncentration av ramipril uppnås inom en timme. Baserat på urinmätning är absorptionen minst 56 %, och den påverkas inte signifikant av födointag. Biotillgängligheten av den aktiva metaboliten ramiprilat efter oral administrering av 2,5 mg respektive 5 mg ramipril är 45 %.

Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat, ramiprils enda aktiva metabolit, nås 2 - 4 timmar efter intag av ramipril. Vid dosering en gång dagligen med vanliga doser av ramipril uppnås steady state-koncentrationer av ramiprilat i plasma på den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för ramipril är 73 % och för ramiprilat ungefär 56 %.

Metabolism

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och diketopiperazinester, diketopiperazinsyra samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna.

Plasmakoncentrationerna av ramiprilat i serum minskar polyfasiskt. På grund av ramiprilats egenskaper, med dess mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociation från enzymet, uppvisar ramiprilat en förlängd terminal eliminationsfas vid väldigt låga plasmakoncentrationer.

Efter multipla doser ramipril administrerade en gång dagligen var den halveringstiden för ramiprilatkoncentrationerna 13 - 17 timmar för doser på 5 - 10 mg och längre för de lägre doserna på 1,25 - 2,5 mg. Den här skillnaden beror på enzymets mättningsbara kapacitet att binda ramiprilat.

En engångsdos ramipril gav en odetekterbar nivå i bröstmjölk. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Den renala utsöndringen av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och den renala ramiprilatclearancen är proportionellt relaterad till kreatininclearance. Detta ger en ökning av plasmakoncentrationen av ramiprilat, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metaboliseringen av ramipril till ramiprilat fördröjd på grund av minskad aktivitet hos leveresteraserna, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var ökade. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljde sig dock inte från dem som ses hos patienter med normal leverfunktion.

Pediatrisk population

Ramiprils farmakokinetiska profil studerades på 30 pediatrika hypertensiva patienter i åldrarna 2 - 16 år och med en vikt ≥ 10 kg. Ramipril metaboliserades snabbt och i stor utsträckning till ramiprilat efter doser om 0,05 till 0,2 mg/kg. Den maximala koncentrationen av ramiprilat i plasma påträffades inom 2 - 3 timmar. Clearance för ramiprilat var starkt korrelerad med kroppsviktens log-värde ($p < 0,01$) liksom med dosen ($p < 0,001$). Clearance och distributionsvolym ökade med stigande barnålder inom varje dosgrupp. Dosen om 0,05 mg/kg till barn uppnådde exponeringsnivåer jämförbara med dem för vuxna behandlade med ramipril 5 mg. Dosen om 0,2 mg/kg till barn resulterade i exponeringsnivåer högre än den maximalt rekommenderade dosen på 10 mg per dag till vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Oral administrering av ramipril har inte uppvisat akuttoxicitet hos gnagare och hundar. Studier med kronisk oral administrering har gjorts på råttor, hundar och apor. Indikationer på plasmalektrolytskiftet och förändringar i blodbilden har setts hos alla tre arter. Som ett uttryck på ramiprils farmakodynamiska aktivitet har en uttalad förstoring av den juxtaglomerulära apparaten noterats hos hund och apa vid dagliga doser på 250 mg/kg/dag.

Råttor, hundar och apor tolererade dagliga doser på 2, 2,5 respektive 8 mg/kg/dag utan skadliga effekter.

Irreversibel njurskada har observerats hos mycket unga råttor som fått ramipril i singeldos.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor, kanin och apa påvisade inte några teratogena egenskaper.

Fertiliteten försämrades inte varken hos han- eller honråttor.

Administrering av ramipril till honråttor under dräktighet och digivning gav upphov till irreversibla njurskador (dilatering av njurbäckenet) hos avkomman vid doser på minst 50 mg/kg kroppsvikt. Omfattande mutagenicitetstestning med flera olika testsystem har inte givit någon indikation på att ramipril skulle inneha mutagena eller genotoxiska egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumvätekarbonat,
laktosmonohydrat,
kroskarmellosnatrium,
pregelatiniserad stärkelse,
natriumstearylfumarat,
gul järnoxid (endast i tablettorna på 2,5 mg och 5 mg),
röd järnoxid (endast i tablettorna på 5 mg).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (A/AI).
Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98, 100 x 1 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.10.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 30.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.7.2020