

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ramipril Hexal 1,25 mg tabletit  
Ramipril Hexal 2,5 mg tabletit  
Ramipril Hexal 5 mg tabletit  
Ramipril Hexal 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1,25 mg: Yksi tabletti sisältää 1,25 mg ramipriilia.  
2,5 mg: Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ramipriilia.  
5 mg: Yksi tabletti sisältää 5 mg ramipriilia.  
10 mg: Yksi tabletti sisältää 10 mg ramipriilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*1, 25 mg tabletit:*

Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Toisella puolella merkintä 'R 1,25'.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

*2,5 mg tabletit:*

Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Toisella puolella merkintä 'R 2,5'.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

*5 mg tabletit:*

Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Toisella puolella merkintä 'R 5'.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

*10 mg tabletit:*

Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Toisella puolella merkintä 'R 10'.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Hypertension hoito.
- Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy: sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentäminen potilailla, joilla on:
  - ilmennyt aterotromboottinen, sydän- ja verisuonisairaus (aikaisempi sepelvaltimosairaus tai aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai
  - diabetes ja vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)

- Munuaistaudin hoito:
  - alkava glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa mikroalbuminuria
  - ilmennyt glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria, kun potilaalla on vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
  - ilmaantunut glomerulaarinen ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria  $\geq 3$  g/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

Ramipril Hexal suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan.

Ramipril Hexal voidaan ottaa ennen ateriaa, aterian aikana tai aterian jälkeen, sillä ruokailu ei vaikuta sen biologiseen hyväksikäytettävyyteen (ks. kohta 5.2).

Ramipril Hexal niellään nesteen kanssa. Sitä ei saa pureskella tai murskata.

### Aikuiset

#### Diureettihoitoa saavat potilaat

Verenpaine voi laskea Ramipril Hexal -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 Hexal -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

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

#### **Verenpaine tauti**

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

### Aloitusannos

Ramipril Hexal aloitetaan vähitellen ja suositeltu aloitusannos on 2,5 mg vuorokaudessa.

Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmä on voimakkaasti aktivoitunut, voivat kokea voimakkaan verenpaineen laskun aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositellaan 1,25 mg:n aloitusannosta ja hoidon aloittamista lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4).

### Titraus ja ylläpitoannos

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

## **Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy**

### Aloitusannos

Suosittelut aloitusannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

### Titraus ja ylläpitoannos

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

Ks. myös myös diureettia saavien potilaiden annostus edeltä.

### **Munuais-taudin hoito**

- *Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria:*

### Aloitusannos:

Suosittelut aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

### Titraus ja ylläpitoannos

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

- *Diabetespotilaat, joilla on vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä:*

### Aloitusannos:

Suosittelut aloitusannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

### Titraus ja ylläpitoannos

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

- *Potilaat, joilla on ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria  $\geq 3$  g/24h:*

### Aloitusannos:

Suosittelut aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

### Titraus ja ylläpitoannos

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

### **Oireileva sydämen vajaatoiminta**

### Aloitusannos

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

### Titraus ja ylläpitoannos

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

### **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 tavoite ylläpitoannokseen, 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitoannos jaetaan kahteen antokertaan vuorokaudessa, mikäli se on mahdollista.

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

#### Erityispotilasryhmät

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

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

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaiden Ramipril Hexal -hoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja maksimi vuorokausiannos on 2,5 mg.

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *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.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle ACE:n (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin) estäjälle

- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti, tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- 2. ja 3. raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Ramipriilia ei saa antaa potilaalle, joka on hypotensiivinen tai jonka verenkierron tila on labiili
- Ramipril Hexal -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Ramipriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Erityispotilasryhmät

- *Raskaus:* ACE:n estäjä, kuten ramipriilia, tai angiotensiinireseptorin salpaajia ei saa aloittaa raskauden aikana. Jos jatkuva ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpainelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvalliseksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito on lopetettava välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).
- Potilaat, joilla on erityinen hypotension vaara

##### *- Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut*

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

Merkittävä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaatio on odotettavissa ja edellyttää tarkkaa lääkärin valvontaa 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 nesteen 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).

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

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

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

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

- *Ohimenevä tai pysyvä sydämen vajaatoiminta sydäninfarktin jälkeen*

- *Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskeamian vaara akuutissa hypotensiossa*  
Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

- *Iäkkäät potilaat*

Ks. kohta 4.2.

### Leikkaus

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

### Munuaisten toiminnan seuraaminen

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoitoa ja hoidon aikana ja annos on sovitettava erityisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Erityisen tarkkaa 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.

### Angioedeema

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliä ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliä ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen ramipriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Ramipriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliä 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 Hexal -valmistelella (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (johon osalla potilaista liittyy pahoinvointia tai oksentelua).

Angioedeeman ilmetessä Ramipril Hexal -lääkitys on keskeytettävä.

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

### Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

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

#### Elektrolyyttien seuranta: hyperkalemia

Hyperkalemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien ramipriililla. 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 potilas on yli 70-vuotias tai potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, hoitamaton diabetes, jokin tila, kuten dehydraatio, akuutti sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi, ja/tai potilas käyttää kaliumlisää (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta) tai etenkin 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).

#### Elektrolyyttien seuranta: hyponatremia

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) ja sen jälkeen ilmenevää hyponatremiaa on havaittu joillakin ramipriilillä hoidetuilla potilailla. Seerumin natriumpitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisin välein iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on hyponatremian vaara.

#### Neutropenia/agranulosytoosi

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

#### Etniset erot

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

#### Yskä

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

#### Apuaineita koskevat varoitukset

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

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

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

#### Vasta-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 toisentyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

*Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet:* ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

#### Käyttöön liittyvät varotoimet

*Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet:* ACE:n estäjien samanaikainen käyttö ja NEP:n estäjien, kuten rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

*Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet:* Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin ramipriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkaleemiaa. 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 hyperkaleemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

*Hepariini:* ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkaleemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

*Antihypertensiiviset aineet (esim. diureetit) ja muut verenpainetta laskevat aineet (esim. nitraatit, trisykliset antidepressantit, anestesia-aineet, akuutti alkoholin käyttö, baklofeeni, alfutsosiini, doksaosiini, 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 Hexal -valmisteen verenpainetta laskevaa vaikutusta:* suositellaan verenpaineen seuranta.

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

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

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

*Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) ja asetyylisalisyylihappo:* Ramipril Hexal -valmisteen verenpainetta laskevan vaikutuksen väheneminen on odotettavissa. Lisäksi ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikentymisen vaaraa ja kaliumpitoisuuden kasvua.

## **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus



**Ramipril Hexal -valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). ja se on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (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 ajanakin 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/ angiotensiinireseptorin 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. myös 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, tulisi seurata huolellisesti hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Imety

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 rintaruokintaa.

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

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

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| <b>Esiintymis-<br/>tiheys/Elin-<br/>järjestelmä</b> | <b>Yleinen</b>                        | <b>Melko<br/>harvinainen</b>  | <b>Harvinainen</b>  | <b>Hyvin<br/>harvinainen</b> | <b>Tuntematon</b>   |
|---|---------------------------------------|---|---|------------------------------|---|
| <b>Veri<br/>ja<br/>imukudos:</b>                    |                                       | Eosinofilia   | Valkosolujen<br>vähyys<br>(mukaan<br>lukien<br>neutropenia<br>tai agranulo-<br>sytoosi),<br>punasolujen<br>vähyys,<br>matala<br>hemoglobiini<br>, verihüta-<br>leiden<br>vähyys |                              | Luuydin<br>depressio,<br>pansytopenia,<br>hemolyyttinen<br>anemia   |
| <b>Immuuni-<br/>järjestelmä</b>                     |                                       |   |   |                              | Anafylaktiset<br>tai<br>anafylaktoidiset<br>reaktiot,<br>tumavasta-<br>aineiden kasvu   |
| <b>Umpieritys</b>                                   |                                       |   |   |                              | Antidiureettisen<br>hormonin<br>epäasianmukai-<br>sen erityksen<br>oireyhtymä<br>(SIADH)  |
| <b>Aineenvaihd-<br/>unta ja<br/>ravitseminen</b>    | Veren kalium-<br>pitoisuuden<br>nousu | Anoreksia,<br>ruokahalun<br>väheneminen   |   |                              | Veren natrium-<br>pitoisuuden<br>lasku  |
| <b>Psyykkiset<br/>häiriöt</b>                       |                                       | Masentuneisuus,<br>ahdistuneisuus,<br>hermostuneisuus,<br>levottomuus,<br>unihäiriöt mukaan<br>lukien uneliaisuus | Sekavuustila  |                              | Keskittymis-<br>kyvyn häiriöt   |
| <b>Hermosto</b>                                     | Päänsärky,<br>heittehuimaus           | Kiertohuimaus,<br>tuntoharha,<br>makuainin puute,<br>makuhäiriö   | Vapina,<br>tasapaino-<br>häiriö   |                              | Aivojen iskemia<br>mukaan lukien<br>iskeeminen<br>aivohalvaus ja<br>ohimenevä<br>iskeeminen<br>kohtaus, psyko-<br>motoristen<br>taitojen<br>heikkeneminen,<br>polttelun tunne,<br>hajuharha |
| <b>Silmät</b>                                       |                                       | Näköhäiriöt<br>mukaan lukien<br>näön<br>hämärtyminen  | Sidekalvo-<br>tulehdus  |                              |   |
| <b>Kuulo ja</b>                                     |                                       |   | Heikentynyt   |                              |   |

|   |  |   |  |                 |   |
|---|--|---|--|-----------------|---|
| <b>tasapaino elin</b>                           |  |   | kuulo, tinnitus                                    |                 |   |
| <b>Sydän</b>                                    |  | Sydänlihaksen iskemia lukien angina pectoris tai sydäninfarkti, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus   |  |                 |   |
| <b>Verisuonisto</b>                             | Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen  | Punastelu   | Verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, vaskuliitti   |                 | Raynaud'in oireyhtymä   |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> | Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskionteltulehdus, hengenhdistus   | Bronkospasmi mukaan lukien pahentunut astma, nenän tukkoisuus   |  |                 |   |
| <b>Ruuan-sulatus-elimistö</b>                   | Ruuan-sulatus-kanavan tulehdusreaktiot, ruuan-sulatus vaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, oksentelu | Haimatulehdus (ACE:n estäjille on raportoitu joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut mukaan lukien gastriitti, ummetus, kuiva suu | Glossiitti   |                 | Aftainen suutulehdus  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |  | Maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu   | Kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio     |                 | Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan) |
| <b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>              | Ihottuma, erityisesti makulopapulaarinen   | Angioedeema; Hyvin harvoissa tapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden  | Hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen | Valoyliherkkyys | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema  |

|  |                              |   |              |  |  |
|--|------------------------------|---|--------------|--|--|
|  |                              | tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liikkahikoilu   |              |  | multiforme, pemfigoidi, psoriasiksen paheneminen, psoriasiforminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, alopecia |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                 | Lihaskouristukset, lihaskipu | Nivelkipu   |              |  |  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                       |                              | Munuaistoiminnan heikentyminen mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, olemassa olevan proteinurian paheneminen, lisääntynyt verivirtsaisuus, seerumin kreatiniinipitoisuuksien nousu |              |  |  |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     |                              | Ohimenevä erektioimpotenssi, libidon väheneminen  |              |  | Gynekomastia   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> | Rintakipu, väsymys           | Kuume   | Voimattomuus |  |  |

#### *Pediatriiset potilaat*

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

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

Ramipriilin yleinen turvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

ACE:n estäjien yliannostusoireisiin voi kuulua liiallinen perifeerinen vasodilataatio (merkittävä hypotensio, sokki), bradykardia, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja munuaisten vajaatoiminta.

### Hoito

Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista tukihoidoa. Hoitona ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhtelu, absorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana mukaan lukien  $\alpha_1$ -adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto. Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, ACE:n estäjät, tavallinen, 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 vähäreniinisiiä 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 munuaisten plasman virtaus ja glomerulusten filtraationopeus eivät suuresti muutu. Ramipriili laskee hypertonikon verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä. Yleensä antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1 – 2 tunnissa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3 – 6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Vaikutus kestää yleensä 24

tuntia kerta-annoksen jälkeen. Maksimaalinen vaste verenpaineeseen saavutetaan yleensä 3–4 viikon säännöllisen ramipriilihoidon jälkeen. On osoitettu, että verenpainetta laskeva teho säilyy pitkäaikaisessa 2 vuotta kestäneessä hoidossa. Äkillinen ramipriili-hoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa ja suurta verenpaineen kohoamista.

### **Sydämen vajaatoiminta:**

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

### **Kliininen tehokkuus ja turvallisuus**

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

Ennalta ehkäisevässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (HOPE-tutkimus) ramipriiliä annettiin tavanomaisen hoidon lisänä yli 9200 potilaalle. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli suurentunut sydän- ja verisuonitautien vaara johtuen joko aterotromboottisesta sydän- ja verisuonisairaudesta (aikaisempi sepelvaltimotauti, aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai diabeteksestä, johon liittyi vähintään yksi muu vaaratekijä (todettu mikroalbuminuria, kohonnut verenpaine, kohonnut kokonais kolesterolitaso, matala HDL-kolesterolitaso tai tupakointi).

Tutkimus osoitti, että ramipriili vähensi tilastollisesti merkitsevästi sydäninfarktien, kardiovaskulaari kuolemien ja aivohalvausten esiintymistä sekä yksittäisinä primaarisina päätapahtumina, että yhdistetysti arvioituna.

#### **HOPE-tutkimus: Päätulokset**

|  | <b>Ramipriili</b> | <b>Lumelääke</b> | <b>suhteellinen riski<br/>(95%:n<br/>luottamusväli)</b> | <b>p-arvo</b>     |
|--|-------------------|------------------|---|-------------------|
|  | <b>%</b>          | <b>%</b>         |   |                   |
| <b>Kaikki potilaat</b>                         | <b>n = 4,645</b>  | <b>n = 4,652</b> |   |                   |
| <b>Primaariset yhdistetyt pääte tapahtumat</b> | <b>14.0</b>       | <b>17.8</b>      | <b>0.78 (0.70-0.86)</b>                                 | <b>&lt; 0.001</b> |
| Sydäninfarkti                                  | 9.9               | 12.3             | 0.80 (0.70-0.90)  | < 0.001           |
| Kardiovaskulaari kuolema                       | 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           |
| <b>Sekundaariset pääte tapahtumat</b>          |                   |                  |   |                   |
| 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 tyyppin 2 diabetes (ja vähintään yksi muu CV-riskitekijä), ja joiden verenpaine oli normaali tai kohonnut.

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

REIN -tutkimuksessa, joka oli lumekontrolloitu, randomisoitu, kaksoissokko 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 ( $\geq$  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 kreatiniinipitoisuuden perustason kaksinkertaistuminen ja/tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (vaatii dialyysihoitoa tai munuaissiirännäistä) vs. 45,5 % lumelääkeryhmän potilaista (p = 0,02).

#### RAA-järjestelmän kaksoisesto

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai 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 tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### Ennusteen parantaminen sydäninfarktin jälkeen

AIRE-tutkimukseen osallistui yli 2 000 potilasta, joilla oli kliinisesti todetun sydäninfarktin jälkeen ohimeneviä tai pysyviä kliinisiä 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 lapsipotilasta, joilla oli hypertensio (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, joiden hypertensio oli varmistettu .

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), jossa sekä diastolinen että systolinen verenpaine nousivat hieman, mutta eivät palanneet lähtötasolle tilastollisesti merkittävästi, kaikilla kolmella painon mukaisella ramipriiliannostasolla, pienellä annoksella (0,625 mg–2,5 mg), keskisuurella annoksella (2,5 mg–10 mg) tai suurella annoksella (5 mg–20 mg). Ramipriilin annosvaste ei ollut lineaarinen tutkituilla lapsipotilailla.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettu ramipriili imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta: pitoisuushuippu plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Virtsan jäämien perusteella vähintään 56 % imeytyy eikä ruokailu vaikuta imeytymiseen maha-suolikanavassa. 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 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 entsyymistä 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.

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 ramipriilaattipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

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



Potilaan maksantoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin metaboloituminen ramipriilaatiksi viivästyi johtuen maksaesteraasien pienemmästä aktiivisuudesta ja näiden potilaiden plasman ramipriilipitoisuudet nousivat.

Näiden potilaiden ramipriilaatin huippupitoisuudet olivat kuitenkin vastaavat kuin niiden henkilöiden, joiden maksatoiminta oli normaalia.

#### *Imetys*

Suun kautta otetun ramipriilikerta-annoksen jälkeen ramipriilia tai sen metaboliitteja ei voitu todeta rintamaidosta. Useampien annosten vaikutusta ei kuitenkaan tunneta.

#### *Pediatriset potilaat*

Ramipriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 30 hypertensiolapsipotilaalla, jotka olivat 2–16 -vuotiaita ja painoivat  $\geq 10$  kg. Ramipriili metaboloitui nopeasti ja kattavasti ramipriilaatiksi 0,05–0,2 mg/kg annosten jälkeen. Ramipriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 2–3 tunnin kuluessa.

Ramipriilaatin 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 ramipriililla tutkittaessa jysijöitä tai koiria.

Toksisuuskokeita pitkäkestoisesta suun kautta annosta on tehty rotille, koirille ja apinoille. Kaikilla 3 eläinlajilla todettiin muutoksia plasman elektrolyyteissä ja verenkuvassa.

Ramipriilin farmakodynaamisen aktiivisuuden osoituksena rottien ja koirien jukstaglomerulaariset elimet kasvoivat merkittävästi päivittäisellä annoksella 250 mg/kg/vrk. Rotat, koirat ja apinat sietivät 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**

Hypromelloosi

Selluloosa, mikrokiteinen

Tärkkelys, esigelatinoitu

Natriumvetykarbonaatti

Natriumstearyylifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu alumiini/alumiini-läpipainopakkaukseen ja pahvikoteloon, tai HDPE -purkkiin, jonka korkissa on kuivausainetta.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 100x1, 250 tablettia

HDPE-purkki: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 250 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Hexal A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

|          |       |
|----------|-------|
| 1,25 mg: | 17039 |
| 2,5 mg:  | 17040 |
| 5 mg:    | 17041 |
| 10 mg:   | 17043 |

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

07.05.2003/15.12.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.01.2019