

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardace 2,5 mg tabletit

Cardace 5 mg tabletit

Cardace 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ramipriilia.

Yksi tabletti sisältää 5 mg ramipriilia.

Yksi tabletti sisältää 10 mg ramipriilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

2,5 mg tabletit

Kellertävä tai keltainen, jakourteellinen, soikea tabletti, jonka mitat ovat 8 x 4 mm ja jossa on merkinnät 2,5 ja yhtiön logo sekä HMR ja 2,5. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

5 mg tabletit

Vaaleanpunainen, jakourteellinen, soikea tabletti, jonka mitat ovat 8 x 4 mm ja jossa on merkinnät 5 ja yhtiön logo sekä HMP ja 5. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg tabletit

Valkoinen tai melkein valkoinen, jakourteellinen, soikea tabletti, jonka mitat ovat 7 x 4,5 mm ja jossa on merkintä HMO/HMO. 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:
 - o ilmennyt aterotromboottinen sydän- ja verisuonisairaus (aikaisempi sepelvaltimosairaus tai aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai
 - o diabetes ja vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
- Munuaistaudin hoito:
 - o alkava glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa mikroalbuminuria
 - o ilmennyt glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria, kun potilaalla on vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
 - o ilmaantunut glomerulaarinen ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria ≥ 3 g/24 h (ks. kohta 5.1)

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Cardace suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan. Cardace voidaan ottaa ennen ateriaa, aterian aikana tai aterian jälkeen, sillä ruokailu ei vaikuta sen biologiseen hyväksikäytettävyyteen (ks. kohta 5.2). Cardace niellään nesteen kanssa. Sitä ei saa pureskella tai murskata.

Aikuiset

Diureettihoitoa saavat potilaat

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

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

Hypertension hoito

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan profiilin (ks. kohta 4.4) ja verenpainekontrollien mukaan.

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

Aloitusannos

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

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

Titraus ja ylläpitoannos

Annos voidaan kaksinkertaistaa 2–4 viikon välein toivotun verenpainetaso saavuttamiseksi vähitellen; suurin sallittu annos on 10 mg Cardace-valmistetta vuorokaudessa. Yleensä annos otetaan kerran vuorokaudessa.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

Aloitusannos

Suosittelu aloitusannos on 2,5 mg Cardace-valmistetta 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 Cardace-valmistetta kerran vuorokaudessa.

Ks. myös diureettia saavien potilaiden annostus edellä.

Munuaistaudin hoito

Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria

Aloitusannos

Suosittelut aloitusannos on 1,25 mg Cardace-valmistetta kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

Annosta nostetaan sen mukaan, miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Suositellaan, että päivittäinen kertaannos 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 Cardace-valmistetta kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

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

Potilaat, joilla on ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria ≥ 3 g/24 h

Aloitusannos

Suosittelut aloitusannos on 1,25 mg Cardace-valmistetta kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

Annosta nostetaan sen mukaan miten potilas sietää vaikuttavaa ainetta. Suositellaan, että päivittäinen kertaannos 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

Cardace pitää titrata nostamalla annos kaksinkertaiseksi 1–2 viikon välein kunnes saavutetaan päivittäinen maksimiannos, 10 mg. Suositellaan annostelua kahdesti vuorokaudessa.

Sekundaaripreventio akuutin 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 tavoiteylläpitoannokseen, 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Ylläpitoannos jaetaan kahteen antokertaan vuorokaudessa, jos se on mahdollista.

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

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaiden Cardace-hoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja maksimivuorokausiannos on 2,5 mg.

Iäkkäät

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

Cardace-valmisteen 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)
- Samanaikainen sakubitrili/valsartaani -yhdistelmähoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti, tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- 2. tai 3. raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Ramipriilia ei saa antaa potilaalle, joka on hypotensiivinen tai jonka verenkierron tila on labiili
- Cardace-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityispotilasryhmät

- *Raskaus:* ACE:n estäjien, kuten ramipriilin, tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien/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. 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 kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

- Ohimenevä tai pysyvä sydämen vajaatoiminta sydäninfarktin jälkeen

- Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskemian vaara akuutissa hypotensiossa

Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

- *Iäkkäät*

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). Angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riski voi olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti muita mahdollisesti angioedeemaa aiheuttavia lääkkeitä, kuten mTOR:in (rapamysiinin nisäkäskehde) estäjiä (esim. temsirolimuusi, everolimuusi, sirolimuusi), vildagliptiinia tai neprilyysiiniä (NEP:n) estäjiä (kuten rasekadotriili). Ramipriilin yhteiskäyttö sakubitriili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Angioedeeman ilmetessä Cardace-lääkitys on keskeytettävä.

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

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien Cardace-valmisteella (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. Cardace-hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava ennen siedätyshoidon aloitusta.

Elektrolyyttien seuranta: Hyperkalemia

Hyperkalemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien Cardace. Hyperkalemian suhteen riskiryhmään kuuluvat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jotka ovat iäkkäitä (> 70-vuotiaita), joilla on hoitamaton diabetes tai potilaat, jotka käyttävät kaliumsuoloja, kaliumia säästäviä diureetteja tai muita lääkeaineita, jotka nostavat kaliumpitoisuutta plasmassa, tai joilla on kuivumista, akuutti dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta (ks. kohta 4.5).

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/agranulosytoosi kuten myös trombosytopeniaa 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. kohdat 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 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 erotusdiagnoosissa.

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

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

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 anafylaktoidisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Käyttöön liittyvät varoitimet

Kaliumsuolat, hepariini, kaliumia säästävät diureetit ja muut vaikuttavat aineet, jotka lisäävät kaliumpitoisuutta plasmassa (mukaan lukien angiotensiini II -reseptorin salpaajat, trimetopriimi ja kiinteä annosyhdistelmä sulfametoksatsolin kanssa, takrolimuusi, siklosporiini): hyperkalemiaa voi ilmetä ja sen vuoksi seerumin kaliumpitoisuuden tarkka seuranta on tarpeen.

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).

Vasopressorisympatomimeetit ja muut aineet (kuten isoprenaliini, dobutamiini, dopamiini, adrenaliini), jotka voivat vähentää Cardace-valmisteen verenpainetta laskevaa vaikutusta: suositellaan verenpaineen seuranta.

Allopurinoli, immunosuppressantit, kortikosteroidit, prokaiiniamiidi, 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 suurentua. Seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava.

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cardace-valmisteen käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (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 suunnittelee lapsen hankkimista, 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 aikana 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 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa riittävästi tietoa ramipriilin käytöstä imetyksen aikana (ks. kohta 5.2), Cardace-valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosenä 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 kuuluvat kuiva ärsytysyskä sekä hypotensiosta johtuvat reaktiot. Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat angioedeema, hyperkalemia, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, haimatulehdus, vaikeat ihoreaktiot ja neutropenia/agranulosytoosi.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Veri ja imukudos</u>		Eosinofilia	Valkosolujen vähyys (mukaan lukien neutropenia tai agranulosytoosi), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys		Luuydin-depressio, pansytopenia, hemolyyttinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u>					Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, tumavasta-aineiden kasvu
<u>Umpieritys</u>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Veren kaliumpitoisuuden nousu	Anoreksia, ruokahalun väheneminen			Veren natriumpitoisuuden lasku
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus	Sekavuustila		Keskittymiskyvyn häiriöt

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, heitehuimaus	Kiertohuimaus, tuntoharha, makuaistin puute, makuhäiriö	Vapina, tasapainohäiriö		Aivojen iskemia mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha
<u>Silmät</u>		Näköhäiriöt mukaan lukien näön hämärtyminen	Sidekalvotulehdus		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			Heikentynyt kuulo, tinnitus		
<u>Sydän</u>		Sydänlihaksen iskemia mukaan lukien angina pectoris tai sydäninfarkti, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus			
<u>Verisuonisto</u>	Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen	Punastelu	Verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, vaskuliitti		Raynaud'n oireyhtymä
<u>Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskionteltulehdus, hengenahdistus	Bronkospasmi mukaan lukien pahentunut astma, nenän tukkoisuus			

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	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 gastriitti, ummetus, kuiva suu	Glossiitti		Aftainen suutulehdus
<u>Maksa ja sappi</u>		Maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu	Kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan)
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Ihottuma, erityisesti makulopapuläärinen	Angioedeema; Hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liikkahikoilu	Hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen	Valoyliherkkyys	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasiksen paheneminen, psoriasisiforminen dermatiitti, pemfigoidi tai likenoidi eksanteema tai enanteema, alopesia
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	Lihakskouristukset, lihaskipu	Nivelkipu			

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		Munuaistoiminnan heikentyminen mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, proteiinurian lisääntyminen, veren urea- ja kreatiniinipitoisuuksien nousu			
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>		Ohimenevä erektioimpotenssi, libidon väheneminen			Gynekomastia
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Rintakipu, väsymys	Kuume	Voimattomuus		

Pediatriset potilaat

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

Takykardia, nenän tukkoisuus ja nuha *yleisiä* ($\geq 1/100$, $< 1/10$) lapsilla ja *melko harvinaisia* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) aikuisilla.

Sidekalvotulehdus *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$) lapsilla ja *harvinainen* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) aikuisilla.

Vapina ja urtikaria *melko harvinaisia* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) lapsilla ja *harvinaisia* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) aikuisilla.

Ramipriilin yleinen turvallisuusprofiili lapsilla ei eroa merkittävästi aikuisten turvallisuusprofiilista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista tukihoidoa. Hoitona 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, aihiolääke ramipriilin aktiivinen metaboliitti, estää dipeptidyylikarboksypeptidaasi I -entsyymien 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 vähäreuniisiä 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 hypertensiivisen potilaan verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä.

Suurimmalla osalla potilaista antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1–2 tunnissa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3–6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Verenpainetta alentava vaikutus kestää yleensä 24 tuntia kerta-annoksen jälkeen.

Maksimaalinen vaste verenpaineeseen saavutetaan yleensä 3–4 viikon säännöllisen ramipriilihoidon jälkeen.

On osoitettu, että verenpainetta laskeva teho säilyy pitkäaikaisessa 2 vuotta kestäneessä hoidossa.

Äkillinen ramipriilihoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa ja suurta verenpaineen kohoamista.

Sydämen vajaatoiminta:

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

Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennalta ehkäisy/munuaisten suojaaminen:

Ennaltaehkäisevässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (HOPE-tutkimus) ramipriilia 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 kokonaiskolesterolitaso, matala HDL-kolesterolitaso tai tupakointi).

Tutkimus osoitti, että ramipriili vähensi tilastollisesti merkitsevästi sydäninfarktien, kardiovaskulaarikuolemien ja aivohalvausten esiintymistä sekä yksittäisinä päätetapahtumina että yhdistetysti arvioituna (primaariset yhdistetyt päätetapahtumat).

HOPE-tutkimus: Päätulokset

	Ramipriili	Lume- lääke	Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
	%	%		
Kaikki potilaat	n=4 645	N=4 652		
Primaariset yhdistetyt pääte tapahtumat	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
<i>Sydäninfarkti</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
<i>Kardiovaskulaarikuolema</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
<i>Aivohalvaus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001
Sekundaariset pääte tapahtumat				
<i>Kuolema mistä tahansa syystä</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
<i>Revaskularisaation tarve</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Sairaalahoito epästabiliin anginan vuoksi</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NS
<i>Sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
<i>Diabetekseen liittyvät komplikaatiot</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

MICRO-HOPE -tutkimuksessa, joka oli ennalta määrätty HOPE-tutkimuksen alatutkimus, potilaiden aiempaan lääkitykseen lisättiin joko ramipriili 10 mg tai plasebo ja tutkittiin lisälääkityksen vaikutusta 3 577 potilaaseen, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita (ei yläikärajaa), ja joista suurimmalla osalla oli tyyppin 2 diabetes (ja vähintään yksi muu CV-riskitekijä), ja joiden verenpaine oli normaali tai kohonnut. Primaarianalyysi osoitti, että selkeä nefropatia kehittyi 117:lle (6,5 %) ramipriiliryhmään ja 149:lle (8,4 %) lumeryhmään kuuluneista henkilöistä, vastaten RRR 24 %; 95 % CI [3–40], p = 0,027.

REIN-tutkimuksessa, joka oli lumekontrolloitu, randomisoitu, kaksoissokkomonikeskustutkimus, 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 oli stratifioitu prospektiivisesti.

Pääanalyysi vaikeinta proteinuriaa sairastavien potilaiden ryhmästä (tutkimuksen tämä ryhmä keskeytettiin ennenaikaisesti ramipriiliryhmän 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 saavuttivat yhdistetyn sekundaarisen päätetapahtuma, joka oli seerumin kreatiinipitoisuuden perustason kaksinkertaistuminen ja/tai

loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (vaatii dialyysihoitoa tai munuaissiirännäistä) vs. 45,5 % lumelääkeryhmän potilaista (p = 0,02).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) 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 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.

Sekundaaripreventio akuutin sydäninfarktin jälkeen

AIRE-tutkimukseen osallistui yli 2 000 potilasta, joilla oli 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 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 ramipriilia painon mukaan joko pienen, keskisuuren tai suuren annoksen, jotta saavutettiin plasman ramipriilipitoisuus, joka vastaa aikuisten annoksia 1,25 mg, 5 mg ja 20 mg. Neljännen viikon lopussa ramipriili ei alentanut systolista verenpainetta (päätetapahtuma), mutta laski diastolista verenpainetta suurimmalla annoksella. Sekä keskisuuret että suuret ramipriiliannokset laskivat sekä systolista että diastolista verenpainetta lapsilla, joilla oli todettu hypertensio.

Tällaista vaikutusta ei todettu neljän viikon pituisessa 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 merkitsevästi, kaikilla kolmella painon mukaisella ramipriiliannostasolla, pienellä annoksella (0,625 mg–2,5 mg), keskisuurella annoksella (2,5 mg–10 mg) tai suurella annoksella (5 mg–20 mg). Ramipriilin annosvaste ei ollut lineaarinen tutkituilla lapsipotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ramipriili imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta: pitoisuushuippu plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Virtsan jäämien perusteella vähintään 56 % imeytyy eikä ruokailu vaikuta merkittävästi 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 ramipriilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramipriilaatin glukuronideiksi.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Plasman ramipriilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramipriilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramipriilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla pitoisuuksilla plasmassa on hidastunut.

Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen ramipriilaattipitoisuuksien efektiivinen 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 kreatiniinipuhdistumaan. 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 annettu kerta-annos ramipriilia ei aiheuttanut mitattavia pitoisuuksia ramipriilia tai sen metaboliittia rintamaidossa. Toistettujen annosten vaikutuksia ei kuitenkaan tunneta.

Pediatriset potilaat

Ramipriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 30 hypertonialapsipotilaalla, jotka olivat 2–16 -vuotiaita ja painoivat ≥ 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 jyrsijöitä tai koiria. Toksisuuskokeita pitkäkestoisesta suun kautta annosta on tehty rotille, koirille ja apinoille. Kaikilla 3 eläinlajilla todettiin viitteitä muutoksista plasman elektrolyyteissä ja verenkuvaassa.

Ramipriilin farmakodynaamisen aktiivisuuden osoituksena koirien ja apinoiden 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 vuorokausiannoksen 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

2,5 mg tabletit

Hypromelloosi

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumstearyylifumaraatti

Keltainen rautaoksidi (E172)

5 mg tabletit

Hypromelloosi

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumstearyylifumaraatti

Punainen rautaoksidi (E172)

10 mg tabletit

Hypromelloosi

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

2,5 mg: 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletin

PVC/Alu -läpipainopakkaukset

5 mg: 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletin

PVC/Alu -läpipainopakkaukset

10 mg: 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletin
PVC/Alu -läpipainopakkaukset

2,5 mg: 500 tablettia ruskeassa tyyppin III (Ph. Eur.) lasipurkissa, jossa on kierrettävä HDPE-korkki

5 mg: 500 tablettia ruskeassa tyyppin III (Ph. Eur.) lasipurkissa, jossa on kierrettävä HDPE-korkki

10 mg: 28, 56, 500 tablettia ruskeassa tyyppin III (Ph. Eur.) lasipurkissa, jossa on kierrettävä HDPE-korkki

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujja 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 11053

5 mg: 11054

10 mg: 16344

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2,5 mg ja 5 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2012

10 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.9.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cardace 2,5 mg tabletter
Cardace 5 mg tabletter
Cardace 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg ramipril
Varje tablett innehåller 5 mg ramipril
Varje tablett innehåller 10 mg ramipril

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Tabletter 2,5 mg

Gulskiftande till gul, avlång tablett med dimensionerna 8 x 4 mm, med brytskåra, övre stämpel 2,5 och företagslogo, lägre stämpel HMR och 2,5. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tabletter 5 mg

Blekt röd, avlång tablett med dimensionerna 8 x 4 mm, med brytskåra, övre stämpel 5 och företagslogo, lägre stämpel HMP och 5. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tabletter 10 mg

Vit till nästan vit, avlång tablett med dimensionerna 7 x 4,5 mm, med brytskåra, övre stämpel HMO/HMO. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av hypertoni.
- Kardiovaskulär prevention: reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos patienter med:
 - etablerad aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (tidigare kranskärlssjukdom, stroke, eller perifer vaskulär sjukdom) eller
 - diabetes med 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/dag (se avsnitt 5.1)

- Behandling av symtomatisk hjärtsvikt.
- Sekundärprevention efter akut hjärtinfarkt: reduktion av mortalitet efter den akuta fasen av en hjärtinfarkt hos patienter med kliniska tecken på hjärtsvikt när behandlingen påbörjas >48 timmar efter akut hjärtinfarkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Det rekommenderas att Cardace tas vid samma tidpunkt varje dag.

Cardace kan tas före, till eller efter måltider eftersom födointag inte påverkar biotillgängligheten (se avsnitt 5.2).

Cardace ska sväljas med vätska. Cardace får ej tuggas eller krossas.

Vuxna

Diuretika-behandlade patienter

Hypotension kan förekomma i början av behandlingen med Cardace; detta inträffar mer sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet rekommenderas därför eftersom dessa patienter kan få vätske- och/eller saltbrist.

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

Hos hypertensiva patienter där diuretikabehandlingen inte avbryts, ska behandling med Cardace inledas med en dos om 1,25 mg. Njurfunktion och serumkalium ska monitoreras. Därefter bör dosen av Cardace justeras enligt målblodtrycket.

Hypertoni

Dosen bör anpassas individuellt i överensstämmelse med patientprofilen (se avsnitt 4.4) och blodtryckskontrollen.

Cardace kan användas i monoterapi eller i kombination med andra grupper av antihypertensiva läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Startdos

Cardace 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 om 1,25 mg rekommenderas till sådana patienter och behandlingen ska inledas under medicinsk övervakning (se avsnitt 4.4).

Titring och underhållsdos

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

Kardiovaskulär prevention

Startdos

Rekommenderad initialdos är 2,5 mg Cardace en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas att dosen dubblas efter en till två veckors behandling och att den efter ytterligare två till tre veckor ökas till mål- och underhållsdosen 10 mg Cardace dagligen.

Se också dosering för diuretikabehandlade patienter ovan.

Behandling av njursjukdom

Hos patienter med diabetes och mikroalbuminuri:

Startdos:

Rekommenderad initialdos är 1,25 mg Cardace en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas att den dagliga engångsdosen dubblas till 2,5 mg efter två veckor och efter ytterligare två veckor till 5 mg.

Hos patienter med diabetes och minst en kardiovaskulär riskfaktor

Startdos:

Rekommenderad initialdos är 2,5 mg Cardace en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas att dygnsdosen dubblas till 5 mg Cardace efter en eller två veckor och sedan till 10 mg Cardace efter ytterligare två eller tre veckor. Måldosen är 10 mg dagligen.

Hos patienter med icke-diabetisk nefropati definierad som makroproteinuri ≥ 3 g/dag

Startdos:

Rekommenderad initialdos är 1,25 mg Cardace en gång dagligen.

Titring och underhållsdos

Beroende på patientens tolerans av den aktiva substansen ska dosen ökas gradvis. Det rekommenderas att dygnsdosen dubblas till 2,5 mg Cardace efter två veckor och sedan till 5 mg Cardace efter ytterligare två veckor.

Symtomatisk hjärtsvikt

Startdos

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

Titring och underhållsdos

Cardace ska titreras genom att dosen dubblas varje eller varannan vecka upp till en maximal dygnsdos på 10 mg. Två administreringstillfällen per dag är att föredra.

Sekundärprevention efter akut hjärtinfarkt och med 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 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 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 iakttas vid eventuell dosökning.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dygnsdos hos patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatinin-clearance (se avsnitt 5.2);

- om kreatinin-clearance är ≥ 60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos är 10 mg;
- om kreatinin-clearance är mellan 30-60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos är 5 mg;
- om kreatinin-clearance är mellan 10-30 ml/min, är initialdosen 1,25 mg/dag och maximal dygnsdos är 5 mg;
- hos hypertensiva patienter som hemodialyseras; 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 behandling med Cardace endast inledas under noggrann medicinsk övervakning. Maximal tillåten dygnsdos är 2,5 mg Cardace.

Äldre

Initiala doser bör vara lägre och efterföljande dositering bör göras mer gradvis 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.

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra ACE-hämmare (Angiotensin-Converting Enzyme).
- Angioödem i anamnesen (ärflikt, idiopatisk eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller AIIRA)
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure
- Andra och tredje trimester av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Ramipril får inte användas hos patienter med hypotensiva eller hemodynamiskt instabila tillstånd.
- Samtidig användning av ramipril och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda patientgrupper

- o *Graviditet:* ACE-hämmare så som ramipril eller angiotensin II-receptorblockerare (AIIRAs) bör inte

påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIRAs 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/AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

○ *Patienter med särskild risk för hypotension*

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

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system löper risk för ett akut, uttalat blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen på grund av ACE-hämning, speciellt när en ACE-hämmare eller samtidigt givet diuretikum ges för första gången eller vid första dosökning. Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-system kan förväntas och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är nödvändigt, t.ex. hos:

- patienter med grav hypertension
- patienter med dekompenenserad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödeshinder till vänsterkammaren (t.ex. aorta- eller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos vid en andra fungerande njure
- 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 genomgår större operation eller under anestesi med medel som ger hypotension

Generellt 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).

- *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

- *Övergående eller ihållande hjärtsvikt efter hjärtinfarkt*

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

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

○ *Äldre*

Se avsnitt 4.2.

Kirurgi

Det rekommenderas att behandling med ACE-hämmare såsom ramipril upphör en dag innan planerad kirurgi, om möjligt.

Monitorering av njurfunktion

Njurfunktion ska utredas innan och under behandling och dosen bör justeras utefter njurfunktion, särskilt under de första behandlingsveckorna. Särskilt noggrann monitorering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämring av njurfunktion, speciellt hos patienter med

kronisk hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som har behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8). Risken för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) kan öka hos patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka angioödem såsom mTOR (mammalian target of rapamycin) hämmare (t.ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin eller neprilysin (NEP)-hämmare (såsom racekadotril). Samtidig användning av ramipril och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Om angioödem inträffar ska behandlingen med Cardace avbrytas. Akut behandling ska påbörjas omedelbart. Patienten bör läggas in på sjukhus för observation under minst 12–24 timmar till dess att symtomen helt har försvunnit.

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive Cardace (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 Cardace innan hyposensibilisering bör övervägas.

Elektrolytmonitorering: Hyperkalemi

Hyperkalemi har observerats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare inklusive Cardace. De som riskerar att utveckla hyperkalemi är patienter med nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år), okontrollerad diabetes mellitus, eller patienter som använder kaliumsalter, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium, samt tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabol acidosis. Om samtidig behandling med ovan nämnda substanser bedöms lämplig, rekommenderas regelbundna mätningar av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Elektrolytmonitorering: Hyponatremi

Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Det rekommenderas att serumnatriumnivåerna kontrolleras regelbundet hos äldre och patienter med de tillstånd som anges ovan.

Neutropeni/agranulocytos

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

Etniska skillnader

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. 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 renin-nivåer 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 ska tas i beaktande som en differentialdiagnos vid hosta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kontraindicerade kombinationer

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom det ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandling med ramipril får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen av Cardace.

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-afäres med dextransulfat p.g.a. ökad risk för svåra anafylaktoida 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.

Försiktighet vid samtidigt intag

Kaliumsalter, heparin, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium (inklusive angiotensin II-hämmare, trimetoprim och i fast doskombination med sulfametoxazol, takrolimus, ciklosporin): Hyperkalemi kan uppträda, därför krävs noggrann kontroll av serumkalium.

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): Förstärkning av risk för hypotension kan förväntas (se avsnitt 4.2 för diuretika).

Sympatomimetiska vasopressorer och andra substanser (t.ex. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) som kan reducera den antihypertensiva effekten av Cardace: Blodtryckskontroll rekommenderas.

Allopurinol, immunsuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan ändra antalet blodceller: Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Litiumsalter: ACE-hämmare kan minska utsöndringen av litium, vilket kan leda till litiumtoxicitet. Litiumnivåer måste kontrolleras.

Antidiabetesmedel inklusive insulin: Hypoglykemiska reaktioner kan inträffa. Blodsockerkontroll rekommenderas.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och acetylsalicylsyra:

En minskad antihypertensiv effekt av Cardace kan förväntas. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan även leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och ökning av kalemi.

mTOR-hämmare eller vildagliptin: En ökad risk för angioödem är möjlig hos patienter som samtidigt tar läkemedel såsom mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus) eller vildagliptin. Försiktighet bör iakttas när behandling inleds (se avsnitt 4.4).

Neprilysin (NEP)-hämmare: En ökad risk för angioödem har rapporterats vid samtidig användning av ACE-hämmare och NEP-hämmare (neutral endopeptidashämmare) såsom racekadotril (se avsnitt 4.4).

Sakubitril/valsartan: Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom det ökar risken för angioödem.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cardace rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, 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, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Behandling med ACE-hämmare/Angiotensin II-receptorblockerare (AIIRA) under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter"). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra och 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 också avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

På grund av otillräcklig information angående användning av ramipril vid amning (se avsnitt 5.2), rekommenderas inte Cardace utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid 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. tecken på blodtrycksfall 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 beredningar. Efter den första dosen eller påföljande dosökning är det inte tillrådligt att köra bil eller hantera maskiner på flera timmar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvensen 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 i fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
--	---------	----------------	-----------	------------------	---------------------

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Blodet och lymfsystemet</u>		Eosinofili	Minskat antal vita blodkroppar (inklusive neutropeni eller agranulocytos) , minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat antal blodplättar		Benmärgs-depression, pancytopeni, hemolytisk anemi
<u>Immunsystemet</u>					Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, ökning i antinukleära antikroppar
<u>Endokrina systemet</u>					Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH)
<u>Metabolism och nutrition</u>	Ökat blodkalium	Anorexi, minskad aptit			Minskat blodnatrium
<u>Psykiska störningar</u>		Nedstämdhet, oro, nervositet, rastlöshet, sömnstörningar inklusive somnolens	Förvirring		Uppmärksamhets störning
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Huvudvärk, yrsel	Svindel, parestesi, ageusi, dysgeusi	Tremor, balansstörning		Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomoto-risk förmåga, brännande känsla, parosmi
<u>Ögon</u>		Visuella störningar inklusive dimsyn	Konjunktivit		
<u>Öron och balansorgan</u>			Försämrad hörsel, tinnitus		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Hjärtat</u>		Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris eller myokardinfarkt, takykardi, arytmier, palpitationer, perifert ödem			
<u>Blodkärl</u>	Hypotension, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope	Blodvallningar	Vaskulär stenosis, hypoperfusion, vaskulit		Raynauds fenomen
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	Rethosta, bronkit, sinusit, dyspne	Bronkospasm inklusive försämrad astma, täppt näsa			
<u>Magtarmkanalen</u>	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
<u>Lever och gallvägar</u>		Ökning av leverenzymer och/eller konjugerat bilirubin	Kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada		Akut leversvikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Hudutslag, särskilt makulopapulära	Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna p.g.a. angioödem få en dödlig utgång, pruritus, hyperhidros	Exfoliativ dermatit, urtikaria, onkolys,	Ljuskänslighetsreaktion	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasisform dermatit, pemfigoida eller lichenoida exantem och enantem, alopeci
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>	Muskelspasmer, myalgi	Artralgi			
<u>Njurar och urinvägar</u>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, förvärring av tidigare proteinuri, ökning av blodurea och blodkreatinin			
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>		Övergående erektil impotens, minskat libido			Gynekomasti
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Bröstsmärta, trötthet	Pyrexia	Asteni		

Pediatrik population

Säkerheten av ramipril har kontrollerats på 325 barn och ungdomar, i åldrarna 2–16 år, i 2 kliniska studier. Karaktären och svårigheten av biverkningarna liknar de hos vuxna men frekvensen av följande biverkningar är högre hos barn:

Takykardi, nästäppa, rinit *vanligt* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) i pediatrik population medan det är *mindre vanligt* ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) i vuxen population.

Konjunktivit *vanligt* ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) i pediatrik population medan det är *sällsynt* ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) i vuxen population.

Tremor och urtikaria *mindre vanligt* ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) i pediatrik population medan det är *sällsynt* ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) i vuxen population.

Den sammantagna säkerhetsprofilen för ramipril hos pediatrika patienter skiljer sig inte signifikant 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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom associerade med överdosering av ACE-hämmare kan innefatta häftig perifer vasodilatation (med uttalad hypotension, chock), bradykardi, störningar i elektrolytbalansen samt njursvikt.

Behandling

Patienten bör monitoreras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar primär avgiftning (magsköljning, administrering av adsorberande medel) och åtgärder för att återställa hemodynamisk stabilitet, inkluderande administrering av alfa-1-adrenerga agonister eller angiotensin II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras mycket lite från blodet via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, enkla, ATC-kod: C09AA05

Verkningsmekanism

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensin-converting enzyme; kininas II). I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktor-substansen angiotensin II, liksom det katalyserar nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin. Minskad angiotensin II-bildning och hämning av bradykinin-nedbrytning leder till vasodilatation. Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteron-sekretion. Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare var lägre hos svarta (afrokaribiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en hypertensiv population med lågt renin) än hos icke svarta patienter.

Farmakodynamiska effekter

Antihypertensiv effekt:

Administrering av ramipril minskar det perifera kärlmotståndet. Generellt är det inte några större förändringar av det renala plasmaflödet eller glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till hypertoner medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkande effekten av en engångsdos inom 1-2 timmar efter oral administrering. Maximal effekt av en engångsdos erhålls vanligtvis efter 3-6 timmar efter oral administrering. Durationen av den antihypertensiva effekten av en engångsdos är vanligtvis

24 timmar.

Den maximala antihypertensiva effekten av ramipril vid fortsatt behandling visar sig oftast efter 3 till 4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten bibehålls under långtidsterapi som varar i 2 år. Abrupt utsättande av ramipril orsakar inte en snabb och häftig ökning av blodtrycket.

Hjärtsvikt:

Som tillägg till konventionell behandling med diuretika och eventuellt hjärtglykosider, har ramipril visat sig vara effektivt hos patienter med New York Heart Association klass II-IV. Läkemedlet har gynnsamma effekter på hjärthemodynamik (minskar vänster och höger kammarfyllnadstryck, minskar totalt perifert kärlmotstånd, ökar hjärtminutvolymen och förbättrar hjärtindex).

Det minskade även neuroendokrin aktivering.

Klinisk effekt och säkerhet

Kardiovaskulär prevention/Nefroprotektion:

I en preventiv placebokontrollerad studie (HOPE-studien), gavs ramipril som tillägg till standardterapi till mer än 9200 patienter. Patienter med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom till följd av antingen aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (kranskärlssjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom i anamnesen) eller diabetes mellitus med minst en ytterligare riskfaktor (dokumenterad mikroalbuminuri, hypertoni, förhöjt total kolesterol, sänkt HDL-kolesterol eller cigarettökning) inkluderades i studien.

Studien visade att ramipril statistiskt signifikant minskar incidensen av hjärtinfarkt, kardiovaskulär död och stroke, ensamt eller i kombination (primärt kombinerade händelser).

HOPE-studien: Huvudsakliga resultat

	Ramipril	Placebo	Relativ risk (95% konfidensintervall)	p-värde
	%	%		
Alla patienter	n=4645	N=4652		
Primära kombinerade händelser	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
<i>Hjärtinfarkt</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70–0,90)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Kardiovaskulär död</i>	<i>6,1</i>	<i>8,1</i>	<i>0,74 (0,64–0,87)</i>	<i>< 0,001</i>
<i>Stroke</i>	<i>3,4</i>	<i>4,9</i>	<i>0,68 (0,56–0,84)</i>	<i>< 0,001</i>
Sekundära end-points				
<i>Död oavsett orsak</i>	<i>10,4</i>	<i>12,2</i>	<i>0,84 (0,75–0,95)</i>	<i>0,005</i>
<i>Behov av revaskularisering</i>	<i>16,0</i>	<i>18,3</i>	<i>0,85 (0,77–0,94)</i>	<i>0,002</i>
<i>Sjukhusinläggning p.g.a. instabil angina</i>	<i>12,1</i>	<i>12,3</i>	<i>0,98 (0,87–1,10)</i>	<i>NS</i>
<i>Sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt</i>	<i>3,2</i>	<i>3,5</i>	<i>0,88 (0,7–1,10)</i>	<i>0,25</i>
<i>Komplikationer relaterade till diabetes</i>	<i>6,4</i>	<i>7,6</i>	<i>0,84 (0,72–0,98)</i>	<i>0,03</i>

MICRO-HOPE-studien, en fördefinierad substudie från HOPE, undersökte effekterna av tillägg av ramipril 10 mg till nuvarande behandlingsregim jämfört med placebo hos 3577 patienter 55 år eller äldre (utan någon övre åldersgräns), med en majoritet med typ-2-diabetes (och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor), 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 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 urinproteinutsöndring > 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 patienter med den svåraste formen av proteinuri eftersom en överväldigande nytta sågs i ramiprilgruppen. Huvudanalysen av den här subgruppen visade att medeltakten av GFR-försämring 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 ramipril-gruppen nådde det sekundära kombinerade effektmåttet att dubbla serumkreatininkoncentrationen från studiestart och/eller terminal njursjukdom (ESRD) (behov av dialys eller njurtransplantation) jämfört med 45,5 % i placebogruppen ($p = 0,02$).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):

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, dubbel-blind, placebo-kontrollerad 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 vuxen-dos-intervall om 1,25 mg, 5 mg och 20 mg.

I slutet på den fjärde veckan var ramipril ineffektivt med avseende på endpoint - sänkt systoliskt blodtryck, däremot sänktes diastoliskt blodtryck 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 4 veckors dosökande, randomiserad, dubbel-blind 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 (2,5–10 mg) eller hög dos (5 mg–20 mg), baserade på vikt, testades. Ramipril hade ingen linjär dos-respons i den pediatriiska population som studerades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ramipril absorberas snabbt från mag-tarmkanalen efter oral administrering; maximala plasmakoncentrationer av ramipril nås inom en timme. Baserat på urinmätning är absorptionen minst 56 % och påverkas inte signifikant av föda i mag-tarmkanalen. 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 efter 2-4 timmar efter intag av ramipril. Vid dosering en gång dagligen med vanliga doser av ramipril nås steady state-koncentrationer av ramiprilat i plasma ungefär på den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

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

Biotransformation

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och till diketopiperazin-ester, diketopiperazin-syra, samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Elimination

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna.

Plasmakoncentrationer av ramiprilat minskar polyfasiskt. På grund av dess potenta, 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 effektiva halveringstiden för ramiprilat-koncentrationer 13–17 timmar för doserna på 5–10 mg och längre för de lägre doserna på 1,25-2,5 mg. Den här skillnaden beror på enzymets mättnadsbara kapacitet att binda ramiprilat.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt ramiprilat-clearance är proportionellt relaterat till kreatinin-clearance. 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 förlångsammad, på grund av minskad aktivitet hos lever-esteraser, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var ökade. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljer sig dock inte från de som ses hos patienter med normal leverfunktion.

Amning

En peroral singeldos ramipril gav ingen detekterbar nivå av ramipril och dess metabolit i bröstmjölken. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Pediatriisk population

Ramiprils farmakokinetiska profil studerades på 30 pediatriiska 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 påträffas inom 2–3 timmar.

Clearance för ramiprilat är starkt korrelerat med kroppsviktens log-värde ($p < 0,01$) liksom till 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 g. 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 akut toxicitet hos gnagare och hundar. Studier med kronisk oral administrering har gjorts på råttor, hundar och apor. Indikationer på plasmaelektrolyt-skiften och förändringar i blodbilden har setts hos 3 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 kunnat observeras på mycket unga råttor som fått ramipril i singeldos.

Reproduktionstoxikologi-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 irreversibel njurskada (dilatering av njurbäckenet) hos avkomman vid dagliga doser på 50 mg/kg kroppsvikt eller högre.

Omfattande mutagenitetstestning med flera olika testsystem har inte givit någon indikation på att ramipril har mutagena eller genotoxiska egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletter 2,5 mg

Hypromellos

Pregelatiniserad majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstearylfumarat

Gul järnoxid (E172)

Tabletter 5 mg

Hypromellos

Pregelatiniserad majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstearylfumarat

Röd järnoxid (E172)

Tabletter 10 mg

Hypromellos

Pregelatiniserad majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 mg: förpackningar om 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletter i PVC/Alu blister

5 mg: förpackningar om 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletter i PVC/Alu blister

10 mg: förpackningar om 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 tabletter i PVC/Alu blister

2,5 mg: 500 tabletter i en brun typ III (Ph.Eur) glasburk med HDPE-skruvlock

5 mg: 500 tabletter i en brun typ III (Ph.Eur) glasburk med HDPE-skruvlock

10 mg: 28, 56, 500 tabletter i en brun typ III (Ph.Eur) glasburk med HDPE-skruvlock

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 11053

5 mg: 11054

10 mg: 16344

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2,5 mg och 5 mg:

Datum för det första godkännandet: 30.8.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 31.3.2012

10 mg:

Datum för det första godkännandet: 10.9.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 31.3.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.11.2020