

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ramipril Orion 5 mg tabletit  
Ramipril Orion 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

*Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:*

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

*Ramipril Orion 5 mg tabletti:*

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

*Ramipril Orion 10 mg tabletti:*

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

*Ramipril Orion 5 mg tabletti:*

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

*Ramipril Orion 10 mg tabletti:*

Tämä vahvuus ei sovi alle 5 mg:n annoksille.

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

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

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

### Aikuiset

#### Diureettihoitoa saavat potilaat

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

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

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

### *Verenpaine*

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

### Aloitusannos

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

### Titraus ja ylläpitoannos

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

### *Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy*

#### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

#### Titraus ja ylläpitoannos

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

Ks. edeltä myös diureettia saavien potilaiden annostus.

#### *Munuaistaudin hoito*

#### Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria

##### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

##### Titraus ja ylläpitoannos

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

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

##### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

##### Titraus ja ylläpitoannos

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

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

##### Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

##### Titraus ja ylläpitoannos

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

#### *Oireileva sydämen vajaatoiminta*

##### Aloitusannos

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

##### Titraus ja ylläpitoannos

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

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

##### Aloitusannos

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

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

Ks. edeltä myös annostus diureettihoitoa saaville potilaille.

#### Titraus ja ylläpitoannos

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

Ylläpitoannos jaetaan kahteen antokertaan vuorokaudessa, mikäli se on mahdollista.

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

#### Erityispotilasryhmät

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

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

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

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

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

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Lapset*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ramipriilihoitolle, jollekin apuaineelle tai muille ACE:n (angiotensiinikonvertaasin) estäjille (ks. kohta 6.1)
- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Samanaikainen sakubitrili/valsartaani -yhdistelmähoito. 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).

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Erityispotilasryhmät

##### Raskaus:

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

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

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

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

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

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

#### Yliherkkyys/angioedeema

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen ramipriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Ramipril Orion -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen 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.

Angioedeeman ilmetessä ramipriililääkitys on keskeytettävä.

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

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

#### Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

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

#### Seerumin kaliumpitoisuus

Hyperkalemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä, Ramipril Orion mukaan luettuna. Hyperkalemian suhteen riskiryhmään kuuluvat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jotka ovat iäkkäitä (> 70-vuotiaita), joilla on hoitamaton diabetes, tai joilla esiintyy rehydraatiota, akuuttia inkompensoitunutta sydämen vajaatoimintaa tai metabolista asidoosia.

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

#### Elektrolyyttien seuranta: hyponatremia

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

#### Neutropenia/agranulosytoosi

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

#### Etniset erot

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

#### Yskä

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

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

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

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

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

#### Vasta-aiheiset yhdistelmät

##### *Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet:*

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen kanssa 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 ramipriiliannoksen ottamisesta.

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

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

### Käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet*

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin ramipriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos ramipriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Ramipriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

#### *Siklosporiini*

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

#### *Hepariini*

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

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

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

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



DPP-4-entsyymien estäjät (vildagliptiini):

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

## 4.6 Raskaus ja imetys

### **Raskaus**

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

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

Altistuminen ACE:n estäjille/angiotensiinireseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaa sikiötoksisuutta (heikentynyttä munuaisten toimintaa, lapsiveden niukkuutta, kallon luutumisen hidastumista) ja toksisuutta vastasyntyneelle (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia). (Katso myös 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”). Jos altistuminen ACE:n estäjille on tapahtunut toisen raskauskolmanneksen aikana, suositellaan munuaistoiminnan ja kallon kontrollia ultraäänitutkimuksella. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet ACE:n estäjiä, on seurattava tarkkaan hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

### **Imetys**

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

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

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<u>Veri ja imukudos</u>		Eosinofilia	Valkosolujen vähyys (neutropenia tai agranulosytoosimukaan luettuina), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys		Luuytimen vajaatoiminta, pansytopenia, hemolyyttinen anemia
<u>Immuunijärjestelmä</u>					Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, tuma-vastaineiden lisääntyminen
<u>Umpieritys</u>					anti-diureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Veren kaliumpitoisuuden nousu	Anoreksia, ruokahalun väheneminen			Veren natriumpitoisuuden lasku
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt uneliaisuus mukaan luettuna	Sekavuustila		Keskittymiskyvyn häiriöt
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, huimaus	Kiertohuimaus, tuntoharha, makuaistin puute, makuhäiriö	Vapina, tasapainohäiriö		Aivoiskemia iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus mukaan luettuina, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha
<u>Silmät</u>		Näköhäiriöt	Sidekalvo-		

		näön hämärtyminen mukaan luettuna	tulehdus		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			Heikentynyt kuulo, tinnitus		
<u>Sydän</u>		Sydänlihaksen iskemia angina pectoris tai sydäninfarkti mukaan luettuna, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus			
<u>Verisuonisto</u>	Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen	Punastelu	Verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, vaskuliitti		Raynaud'in oireyhtymä
<u>Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskiontelo-tulehdus, hengenahdistus	Bronkospasmi pahentunut astma mukaan luettuna, nenän tukkoisuus			
<u>Ruoansulatus-elimistö</u>	Ruoansulatuskanavan tulehdus, ruoansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Haimatulehdus (ACE:n estäjille on raportoitu joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut, gastriitti mukaan luettuna, 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 sytolyytinen hepatiitti (hyvin harvoissa tapauksissa johtanut kuolemaan)
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>	Ihottuma, erityisesti	Angioedeema; hyvin harvoissa	Hilseilevä ihottuma,	Valo-yliherkkyys	Toksinen epidermaali-

	makulopapulaarinen	poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liihakohoilu	urtikaria, kynsien irtoaminen		nen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasiksen paheneminen, psoriasiforminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, alopecia
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	Lihaskouristukset, lihaskipu	Nivelkipu			
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>		Munuaistoiminnan heikentyminen akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan luettuna, virtsanerityksen lisääntyminen, olemassa olevan proteinurian paheneminen, lisääntynyt verivirtsaisuus, seerumin 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 lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet**

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

### **Hoito**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskua. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähärenginisiä 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 makua- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä.

Yleensä antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1-2 tunnissa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3-6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Vaikutus kestää yleensä 24

tuntia kerta-annoksen jälkeen. Maksimaalinen vaste verenpaineeseen saavutetaan yleensä 3-4 viikon säännöllisen ramipriilihoidon jälkeen. On osoitettu, että verenpainetta laskeva teho säilyy pitkäaikaisessa 2 vuotta kestäneessä hoidossa.

Äkillinen ramipriilihoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa ja suurta verenpaineen kohoamista.

Sydämen vajaatoiminta:

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

### Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

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

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

#### **HOPE-tutkimus: Päätulokset**

	Ramipriili %	Lumelääke %	suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)	p-arvo
<b>Kaikki potilaat</b>	<b>n=4 645</b>	<b>N=4 652</b>		
<b>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>
<i>Sydäninfarkti</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	<0,001
<i>Kardiovaskulaarikuolema</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
<i>Aivohalvaus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
<b>Se kundaariset pääte tapahtumat</b>				
<i>Kuolema mistä tahansa syystä</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
<i>Revaskularisaation tarve</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Sairaalahoito epästabiiin 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 lumelääke ja tutkittiin lisälääkityksen vaikutusta 3 577 potilaaseen, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita (ei yläikärajaa) ja joista suurimmalla osalla oli tyyppin 2 diabetes (ja vähintään yksi muu CV-riskitekijä) ja joiden verenpaine oli normaali tai kohonnut.

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

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

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

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

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai 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 merkkejä sydämen vajaatoiminnasta. Ramipriili-hoito aloitettiin 3-10 päivää akuutin sydäninfarktin jälkeen. Tutkimus osoitti keskimääräisen 15 kuukauden seuranta-ajan jälkeen, että kuolleisuus ramipriilihoitoa saaneiden potilaiden joukossa oli 16,9 % ja lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden joukossa 22,6 %. Ramipriili vähensi absoluuttista kuolleisuutta 5,7 % ja suhteellista kuolleisuuden riskiä 27 % (95 % CI [11–40 %]).

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Farmakokineetiikka ja metabolia

#### Imeytyminen

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

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

#### Jakautuminen

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

#### Metabolia

Ramipriili metaboloituu melkein täysin ramipriilaatiksi 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 eliminaatiiovaihe 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.

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

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

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilaatin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja 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 ramipriiliä ei aiheuttanut mitattavia pitoisuuksia ramipriiliä tai sen metaboliittia rintamaidossa. Toistettujen annosten vaikutuksia ei kuitenkaan tunneta.

### *Pediatriset potilaat*

Ramipriilin farmakokineettistä profiilia tutkittiin 30 hypertensiota sairastavalla lapsipotilaalla, jotka olivat 2–16 -vuotiaita ja painoivat  $\geq 10$  kg. Ramipriili metaboloitui nopeasti ja kattavasti 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**

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

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

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

Reproduktiotoksisuuskokeet rotille, kaneille ja apinoille eivät paljastaneet teratogeenisiä ominaisuuksia.

Kumppaakaan sukupuolta olevien rottien lisääntymiskyky ei heikentynyt.

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

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

Palautumattomia munuaisvaurioita on havaittu hyvin nuorilla rotilla yhdenkin ramipriiliannoksen jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Ramipril Orion 5 mg tabletti

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Laktoosimonohydraatti

Natriumvetykarbonaatti (E500)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Punainen rautaoksidi (E172)

Natriumstearyyylifumaraatti

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

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.  
Pidä HDPE-purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Ramipril Orion -tabletteja on saatavana seuraavissa pakkauksissa: Läpipainopakkaus (Läpinäkyvät PVC/alumiini).  
Valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on PP-kierrekorkki

### **Pakkauskoot:**

*Ramipril Orion 5 mg tabletti:*

Läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ja 500 tablettia.  
HDPE-purkkipakkaus: 30 ja 1 000 (sairaalapakkaus) tablettia.

*Ramipril Orion 10 mg tabletti:*

Läpipainopakkaus: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ja 500 tablettia.  
HDPE-purkkipakkaus: 30 ja 1 000 (sairaalapakkaus) tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 26964  
10 mg: 26965

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.1.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.12.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ramipril Orion 5 mg tabletter  
Ramipril Orion 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg ramipril.  
En tablett innehåller 10 mg ramipril.

*Hjälpämne med känd effekt:*

Varje tablett innehåller 21,7 mg laktosmonohydrat.

Varje tablett innehåller 43,4 mg laktosmonohydrat.

För fullständig företeckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

*Ramipril Orion 5 mg tabletter:*

Ljusrosa flammigt färgad, odragerad, rund [diameter 6,0 mm], platt tablett med fasade kanter, präglad med "H" och "19" separerade av brytskåra på ena sidan och slät på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

*Ramipril Orion 10 mg tabletter:*

Vit eller benvit färg, odragerad, rund [diameter 8,0 mm], platt tablett med fasade kanter, präglad med "H" och "20" separerade av brytskåra på ena sidan och slät på andra sidan. 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 kranskärslsjukdom, 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  $\geq 3$  g/24 timmar (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

*Ramipril Orion 5 mg tabletter:*

Denna styrka är inte lämplig för doser under 2,5 mg

*Ramipril Orion 10 mg tabletter:*

Denna styrka är inte lämplig för doser under 5 mg

För doser lägre än 2,5 mg/dag är Ramipril Orion inte lämpligt. Andra läkemedel av ramipril i lämplig styrka finns tillgängliga.

Det rekommenderas att Ramipril Orion-tabletterna tas vid samma tidpunkt varje dag.

Ramipril Orion-tabletterna kan tas före, till eller efter måltider eftersom födointag inte påverkar biotillgängligheten (se avsnitt 5.2).

Ramipril Orion-tabletterna ska sväljas med vätska. Tabletterna får ej tuggas eller krossas.

### Vuxna

#### Diuretika-behandlade patienter

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

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

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

#### *Hypertoni*

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

Ramipril Orion-tabletter 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

Ramipril Orion ska sättas in gradvis med en rekommenderad initialdos på 2,5 mg per dygn.

Patienter med ett kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem 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 fyra veckors intervall för att successivt nå målblodtrycket; maximal tillåten dos är 10 mg ramipril per dygn. Dosen administreras vanligtvis en gång per dygn.

#### *Kardiovaskulär prevention*

##### Startdos

Rekommenderad initialdos är 2,5 mg ramipril en gång per dygn.

### 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 ramipril en gång per dygn.

Se också dosering för diuretikabehandlade patienter ovan.

### *Behandling av njursjukdom*

#### Hos patienter med diabetes och mikroalbuminuri

##### Startdos

Rekommenderad initialdos är 1,25 mg ramipril en gång per dygn.

##### 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 ramipril en gång per dygn.

##### Titring och underhållsdos

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

#### Hos patienter med icke-diabetisk nefropati definierad som makroproteinuri $\geq 3$ g/24 timmar

##### Startdos

Rekommenderad initialdos är 1,25 mg ramipril en gång per dygn.

##### Titring och underhållsdos

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

### *Symtomatisk hjärtsvikt*

##### Startdos

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

##### Titring och underhållsdos

Ramipril Orion ska titreras genom att dosen dubblas varje eller varannan vecka upp till en maximal dygnsdos på 10 mg. Två administreringstillfällen per dygn 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 per dygn i tre dagar. Om initialdosen inte tolereras ska 1,25 mg två gånger per dygn ges i två dygn innan dosen ökas till 2,5 mg och 5 mg två gånger per dygn. Om dosen inte kan ökas till 2,5 mg två gånger per dygn 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 per dygn. Där så är möjligt delas underhållsdosen upp på två administreringstillfällen.

Om dosen inte kan ökas till 2,5 mg två gånger per dygn ska behandlingen sättas ut. Tillräcklig erfarenhet från behandling av patienter med svår (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 per dygn och att särskild försiktighet iakttas vid eventuell dosökning.

### Särskilda patientgrupper

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dygnsdos hos patienter med nedsatt njurfunktion ska baseras på kreatininclearance (se avsnitt 5.2);

- om kreatininclearance är  $\geq 60$  ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dygn); maximal dygnsdos är 10 mg
- om kreatininclearance är mellan 30–60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dygn); maximal dygnsdos är 5 mg;
- om kreatininclearance är mellan 10–30 ml/min, är initialdosen 1,25 mg/dygn och maximal dygnsdos är 5 mg;
- hos hypertensiva patienter som hemodialyseras; ramipril är obetydligt dialyserbart; initialdosen är 1,25 mg/dygn 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 Ramipril Orion endast inledas under noggrann medicinsk övervakning. Maximal tillåten dygnsdos är 2,5 mg ramipril.

#### *Äldre patienter*

Initiala doser ska vara lägre och efterföljande dosivering ska 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 ska övervägas.

#### *Barn*

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

### Administrerings sätt

Oral användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot ramipril, mot något av hjälpämnen eller mot andra ACE (angiotensinkonvertas)-hämmare (se avsnitt 6.1)
- Angioödem i anamnesen (ärfvlig, idiopatisk eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller AIIRA)
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan. Behandling med ramipril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av kombinationspreparat med sakubitril och 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
- 2:a eller 3:e trimestern 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 Orion och preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Särskilda patientgrupper

##### Graviditet:

ACE-hämmare såsom ramipril eller angiotensinreceptorantagonister (AIIRA) ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIRA anses nödvändig, ska patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare/AIIRA avbrytas direkt och vid behov ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

##### Patienter med särskild risk för hypotension

##### *- Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem*

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem löper risk för ett 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-aldosteronsystemet kan förväntas och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är nödvändigt, t.ex. hos:

- patienter med svår hypertension
- patienter med dekompensterad kongestiv hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödes hinder till vänsterkammaren (t.ex. aorta- eller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos vid den ena njuren
- patienter med vätske- eller saltbrist eller där sådan riskerar att utvecklas (inkluderande patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som 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-aldosteronsystemet (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 ska 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 patienter*

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 kongestiv hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation.

### Överkänslighet/ Angioödem

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med kombinationspreparat med sakubitril och valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av ramipril. Behandling med Ramipril Orion får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av kombinationspreparat med sakubitril och valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrade andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Om angioödem inträffar ska behandlingen med ramipril avbrytas.

Akut behandling ska påbörjas omedelbart. Patienten ska 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 Ramipril Orion (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar).

### Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering

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

### Serumkalium

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

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi kan dock uppstå hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (d.v.s. kombinationspreparat innehållande trimetoprim och sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska monitoreras (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 hos andra patienter med risk för hyponatremi.

### 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 kollagensjukdom (t.ex. SLE eller skleroderma) eller patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbilden (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### Etniska skillnader

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

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

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

## **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-aldosteronsystemet (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

#### *Läkemedel som medför ökad risk för angioödem*

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

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

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 pga ökad risk för svåra anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling är nödvändig, ska möjligheten till annan typ av dialysmembran eller annan klass av antihypertensiv behandling tas i beaktande.

Försiktighet vid samtidigt intag:

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet ska även iakttas när ramipril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol-kombinationspreparat) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av ramipril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

*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, adrenalin) som kan reducera den antihypertensiva effekten av Ramipril Orion-tabletterna:* blodtryckskontroll rekommenderas.

*Allopurinol, immunsuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan förändra blodbilden:* ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

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

*Antidiabetesmedel inklusive insulin:* hypoglykemiska reaktioner kan inträffa. Blodsöckerkontroll rekommenderas.

*Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och acetylsalicylsyra:* En minskad antihypertensiv effekt av Ramipril Orion-tabletterna kan förväntas. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan även leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och ökning av kaliumkoncentrationen.

*DPP-4-hämmare (vildagliptin):*

Patienter som samtidigt tar mTOR-hämmare eller vildagliptin kan löpa en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

*Neprilysin (NEP)-hämmare:*

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

## **4.6 Graviditet och amning**

### **Graviditet**

Ramipril Orion ska inte användas 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, ska patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare och AIIRA under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter"). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare ska observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

### **Amning**

På grund av otillräcklig information angående användning av ramipril vid amning (se avsnitt 5.2), rekommenderas inte ramipril 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- och 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
<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		Uppmärksamhetsstörning
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Huvudvärk, yrsel	Vertigo, parestesi, ageusi, dysgeusi	Tremor, balansstörning		Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomotorisk 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, vasculit		Raynauds fenomen
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	Torr rethosta, bronkit, sinusit, dyspné	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 leverenzymerna och/eller konjugerat bilirubin	Kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada		Akut leversvikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt)
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Hudutslag, särskilt makulopapulära	Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna pga angioödem få en dödlig utgång, pruritus, hyperhidros	Exfoliativ dermatit, urtikaria, onykolys,	Ljuskänslighetsreaktion	Toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasisform dermatit, pemfigoida eller lichenoida exantera eller enantera, alopeci

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</u>	Muskelspasmer, myalgi	Artralgi			
<u>Njurar och urinvägar</u>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, förvärring av tidigare proteinuri, ökad hematuri, ökning av serumkreatinin			
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>		Övergående erektil impotens, minskat libido			Gynekomasti
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Bröstmärta, trötthet	Pyrex	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 och rinit vanligt (dvs  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) i pediatrik population medan det är mindre vanligt (dvs  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) i vuxen population.
- Konjunktivit vanligt (dvs  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) i pediatrik population medan det är sällsynt (dvs  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) i vuxen population.
- Tremor och urtikaria mindre vanligt (dvs  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) i pediatrik population medan det är sällsynt (dvs  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 ska 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  $\alpha$ 1-adrenerga agonister eller angiotensin-II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras dåligt från blodet via hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar funktionen av enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensinkonverterande enzym (ACE); kinas II). I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktor-substansen angiotensin II, samt katalyserar nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin. Minskad angiotensin-II-bildning och hämning av bradykinin nedbrytning leder till vasodilatering.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteronsekretion. 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 hypertoniker 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.

Ådrupt 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 hjärtsvikt 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 minutvolymindex). 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 9 200 patienter. Patienter med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom till följd av antingen aterotrombotisk 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
<b>Alla patienter</b>	<b>n=4 645</b>	<b>N=4 652</b>		
<b>Primära kombinerade händelser</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70–0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Hjärtinfarkt</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	<0,001
<i>Kardiovaskulär död</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
<i>Stroke</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
<b>Sekundära end-points</b>				
<i>Död oavsett orsak</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
<i>Behov av revascularisering</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Sjukhusinläggning pga instabil angina</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	NS
<i>Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
<i>Komplikationer relaterade till diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

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

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

REIN-studien, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper syftade 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 eller

terminal njursjukdom (ESRD) (behov av dialys eller njurtransplantation) jämfört med 45,5 % i placebogruppen ( $p = 0,02$ ).

#### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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 eller 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 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 ska 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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar 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 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 måttlig ”rebound” men ej statistiskt signifikant tillbakagång till baslinjen 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 pediatrika population som studerades.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Farmakokinetik och metabolism

#### Absorption

Ramipril absorberas snabbt från magtarmkanalen 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 magtarmkanalen. 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 %.

#### Metabolism

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

#### Elimination

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna.

Serumkoncentrationerna 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 halveringstiden för ramiprilatkoncentrationer 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 mättningsbara kapacitet att binda ramiprilat.

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

#### Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt ramiprilatclearance är proportionellt relaterat till kreatininclearance. Detta ger en ökning av plasmakoncentrationen av ramiprilat, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metabolismen av ramipril till ramiprilat förlångsammad, på grund av minskad aktivitet hos leveresteraser, 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 engångsdos ramipril gav ingen detekterbar nivå av ramipril eller dess metabolit i bröstmjölk. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

#### Pediatrisk population

Ramiprils farmakokinetiska profil studerades på 30 pediatrika hypertensiva pediatrika patienter, i åldrarna 2–16 år och med en vikt  $\geq 10$  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 kroppsvikten ( $p < 0,01$ ) 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 mg. Dosen om 0,2 mg/kg till barn resulterade i exponeringsnivåer högre än den maximalt rekommenderade dosen på 10 mg per dygn till vuxna.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Oral administrering av ramipril har inte uppvisat akut toxicitet hos gnagare eller hundar. Toxicitetstudier med kronisk oral administrering har gjorts på råttor, hundar och apor. Indikationer på plasmalekolyt-skiften och förändringar i blodbilden har setts hos 3 djurarter.

Som ett uttryck på ramiprils farmakodynamiska aktivitet har en uttalad förstoring av den juxtaglomerulära apparaten noterats hos hund och råtta vid dagliga doser på 250 mg/kg/dygn.

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

Reproduktionstoxikologistudier på råtta, 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 mutagenicitetstestning med flera olika testsystem har inte givit någon indikation på att ramipril har mutagena eller genotoxiska egenskaper.

Irreversibla njurskador har observerats i mycket unga råttor som fick en engångsdos av ramipril.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ramipril Orion 5 mg tabletter  
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)  
Laktosmonohydrat  
Natriumvätekarbonat (E500)  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Röd järnoxid (E172)  
Natriumstearylfumarat

Ramipril Orion 10 mg tabletter  
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)  
Laktosmonohydrat  
Natriumvätekarbonat (E500)  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Natriumstearylfumarat

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tillslut HDPE förpackningen väl. Fuktkänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ramipril Orion-tabletter finns i följande förpackningar: Blisterförpackning (Genomskinlig PVC/aluminium).

Vit ogenomskinlig HDPE-burk med PP skruvlock.

##### **Förpackningsstorlekar:**

*Ramipril Orion 5 mg tabletter:*

Blisterförpackning: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 och 500 tabletter.

HDPE-burk: 30 och 1 000 (sjukhusförpackning) tabletter.

*Ramipril Orion 10 mg tabletter:*

Blisterförpackning: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 och 500 tabletter.

HDPE-burk: 30 och 1 000 (sjukhusförpackning) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913

Malta

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 26964

10 mg: 26965

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

8.1.2013

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.12.2021