

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ramipril Orion 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg ramipriilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1..

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

4.2. Annostus ja antotapa

Huomattavaa:

Ramipril Orion -hoidon alussa voi esiintyä huomattavaa verenpaineen laskua potilailla, joilla on elektrolyytti- ja/tai nestevajausta (esimerkiksi oksentelun, ripulin tai diureettihoidon vuoksi), joilla on sydämen vajaatoimintaa (etenkin akuutin sydäninfarktin jälkeen) tai joilla on vaikea hypertensio.

Elektrolyytti- ja/tai nestevajausta on mahdollisuuksien mukaan korjattava tai käynnissä olevaa diureettihoidon mahdollisuuksien mukaan vähennettävä tai lopetettava 2-3 päivää ennen ramipriilihoidon aloittamista (sydämen vajaatoimintapotilailla tätä olisi kuitenkin harkittava volyyymiylukuormituksen kannalta). Näiden potilaiden hoito on syytä aloittaa pienimmällä kertaannoksella 1,25 mg ramipriilia aamuisin.

Ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen ja myös ramipriilin ja/tai loop-diureetin annoksen suurentamisen jälkeen lääkärin on tarkkailtava näitä potilaita vähintään 8 tuntia hallitsemattoman ortostaattisen reaktion varalta.

Jos potilaalla on maligni hypertensio tai sydämen vajaatoiminta – etenkin akuutin sydäninfarktin jälkeen – ramipriiliannostus on säädettävä sairaalassa.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali

Essentiaalinen hypertensio:

Suosittelun alkuannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa. Potilaan vasteen mukaan annostusta voidaan lisätä 2 - 3 viikon välein ensin 5 mg:aan ja sitten 10 mg:n annosmaksimiin kerran päivässä tai hoitoon voidaan yhdistää diureetti tai kalsiumsalpaaja suurentamatta ramipriilin vuorokausiannosta yli 5 mg:n.

Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoimintapotilailla

Potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on > 50 ml/min, voidaan antaa tavallinen ramipriiliannos. Potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on < 50 ml/min, annetaan alkuannoksena 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa, ja suurin annos on 5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

Läkkäät potilaat

Annostelussa on otettava huomioon iäkkään potilaan munuaisten toimintakyky (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, Munuaisten vajaatoiminta).

Lapsipotilaat

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsipotilailla ei ole selvitetty. Lääkettä ei siksi suositella annettavaksi lapsille.

Erilaisten annostusten mahdollistamiseksi Ramipril Orion –tablettivahvuudet ovat 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg.

Tabletit otetaan runsaan nesteen kanssa niitä pureskelematta tai murskaamatta. Koska ruokailu ei vaikuta Ramipril Orion -tabletin imeytymiseen, valmiste voidaan ottaa ennen ateriaa, sen aikana tai sen jälkeen.

4.3. Vasta-aiheet

- yliherkkyys ramipriilille, jollekin valmisteen aineosalle tai jollekin muulle ACE-estäjälle
- aikaisemmin sairastettu angioneuroottinen edeema, joka on liittynyt ACE-estäjähoitoon
- perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- hemodynaamisesti merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai unilateraalisesti yhdessä munuaisessa
- raskaus tai imettäminen
- hemodynaamisesti merkittävä aortta- tai mitraaliläpän stenoosi tai ulosvirtauksen este
- hypotensio tai epävakaa hemodynaamiikka

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Oireinen hypotensio on harvinainen potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Oireinen hypotensio on todennäköisintä niillä ramipriilia saavilla verenpainetautipotilailla, joilla on volyymivajausta esimerkiksi diureettihoidon, suolarajoitusdieetin, dialyysin, ripulin tai oksentelun takia tai joilla on vaikea reniinistä riippuva hypertensio (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 4.8 Haittavaikutukset).

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu oireista hypotensiota munuaistoiminnan asteesta riippumatta. Oireinen hypotensio on todennäköisintä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta, mikä ilmenee suuriannoksisten loop-diureettien käyttönä, hyponatremiana tai munuaisten vajaatoimintana. Jos potilaalla on suuri oireisen hypotension riski, häntä on seurattava tarkoin hoidon alussa ja annosta säädettyä. Sama on otettava huomioon potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, koska heillä jyrkkä verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Hypotension ilmetessä potilas on asetettava makuulle, ja tarvittaessa on annettava i.v.-infuusiona tavallista keittosuolaliuosta. Ohimenevä hypotensioreaktio ei ole hoidon jatkamisen este. Seuraavat annokset voidaan tavallisesti antaa ongelmitta verenpaineen noustua nestehoidon jälkeen.

Joillakin sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla on normaali tai alhainen verenpaine, voi systeeminen verenpaine laskea lisää ramipriilihoidossa. Tämä reaktio on odotettavissa, eikä se tavallisesti vaadi hoidon keskeyttämistä. Jos hypotensio aiheuttaa oireita, voi olla tarpeen pienentää annostusta tai keskeyttää ramipriilihoito.

Hypotensio akuutissa sydäninfarktissa: Ramipriilihoitoa ei pidä aloittaa potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti, jos on olemassa riski hemodynaamisen tilan pahenemiselle vasodilataattorihoitoon yhteydessä (potilaat, joiden systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg tai joilla on kardiogeeninen sokki). Jos kolmen infarktin jälkeisen vuorokauden aikana systolinen verenpaine on ≤ 120 mmHg on tulee annostusta vähentää. Ylläpitoannos on pienennettävä 5 mg:ksi tai väliaikaisesti 2,5 mg:ksi, jos systolinen verenpaine on ≤ 100 mmHg. Jos hypotensio ei korjaannu (systolinen verenpaine on alle 90 mmHg yli 1 tunnin ajan), ramipriilihoito on lopetettava.

Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi / hypertrofinen kardiomyopatia: Kuten muitakin ACE-estäjiä, ramipriilia on annettava varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän stenoosi ja vasemman kammion ulosvirtauksen este, kuten aorttastenoosi tai hypertrofinen kardiomyopatia.

Cor pulmonale: Ramipriilia ei pidä antaa cor pulmonale -potilaille.

Epästabiili angina pectoris: Jos potilaalla on epästabiili angina pectoris, ramipriilihoidon aloittamisen jälkeen ilmenevä hypotensio voi huomattavasti huonontaa potilaan tilaa.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) ramipriilin alkuannos on säädettävä kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. 4.2 Annostus ja antotapa, Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoimintapotilailla) ja sen jälkeen hoitovasteen mukaan. Näiden potilaiden veren kaliumpitoisuuksia ja kreatiniinipuhdistumaa on seurattava säännöllisesti.

Sydämen vajaatoiminta: Sydämen vajaatoimintapotilailla ACE-estäjähoiton alussa ilmenevä hypotensio voi entisestään huonontaa munuaisten toimintaa. Näillä potilailla on raportoitu akuuttia (tavallisesti korjaantuvaa) munuaisten vajaatoimintaa.

Munuaisvaltimon stenoosi: Potilailla, joilla on bilateraalin munuaisvaltimostenosi tai ainoan munuaisten munuaisvaltimostenosi, on ACE-estäjähoiton yhteydessä kuvattu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua. Yleensä tämä muutos on palautuva, kun hoito keskeytetään ja sitä esiintyy todennäköisimmin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on myös renovaskulaarista hypertensiota, vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi. Näillä potilailla hoito tulee aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa pienellä annoksella ja annosta tulee nostaa varoen. Koska diureettihoito voi osaltaan vaikuttaa edellä mainittuihin ilmiöihin, diureettihoito on syytä lopettaa ja munuaistoimintaa seurata ramipriilihoidon ensimmäisten viikkojen ajan.

Hypertensiopotilaat: Joillakin hypertensiopotilailla, joilla ei ole tiedetty olevan renovaskulaarista sairautta, on todettu veren urean ja seerumin kreatiniinin lisääntymistä, etenkin kun ramipriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu on tavallisesti lievää ja korjaantuvaa sekä todennäköisempää munuaisten vajaatoimintapotilailla. Diureetin ja/tai ramipriilin annostusta voi olla tarpeen pienentää ja/tai keskeyttää diureetti- ja /tai ramipriilihoito.

Akuutti sydäninfarkti: Akuutin sydäninfarktin yhteydessä ramipriilihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminnan merkkejä, ts. seerumin kreatiniinipitoisuus on yli 177 mikromol/l ja/tai proteinuria yli 500 mg/24 h. Jos ramipriilihoidon aikana ilmenee munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniinipitoisuus yli 265 mikromol/l tai kaksikertainen hoitoa edeltävään arvoon nähden), on harkittava ramipriilihoidon lopettamista.

Primaarinen hyperaldosteronismi: Hyperaldosteronismia sairastavat potilaat eivät yleensä parane verenpainelääkkeillä, joiden vaikutus perustuu reniini-angiotensiinijärjestelmän estoon (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Munuaissiirto: Ramipriilin antamisesta potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemuksia. Ramipriilia ei pidä antaa näille potilaille.

Hemodialyysi: Anafylaktisia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet high-flux -kalvoon (esimerkiksi AN69) perustuvaa dialyysia samanaikaisesti ACE-estäjän kanssa. Näiden potilaiden hoitamiseksi on harkittava muunlaista dialyysikalvoa tai muunlaista verenpainelääkettä.

Yliherkkyys/angioedeema: Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, kurkunkannen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet ACE-estäjää, esimerkiksi ramipriilia. Angioedeema voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Tällöin ramipriilin antaminen on välittömästi lopetettava ja ryhdyttävä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin ja tarkkailuun, jotta voidaan varmistua siitä, että oireet häviävät varmasti, ennen kuin potilas kotiutetaan. Niissäkin tapauksissa, joissa vain kieli on turvonnut eikä hengitys ole vaikeutunut, voi olla tarpeen jatkaa potilaan tarkkailua, koska antihistamiinit ja kortikosteroidit eivät välttämättä riitä hoidoksi.

Yksittäistapauksissa angioedeemaan liittyneen kurkunpään tai kielen turvotuksen on kuvattu aiheuttaneen kuolemantapauksia. Kielen, kurkunkannen tai kurkunpään angioedeeman yhteydessä ilmenee todennäköisesti hengitysteiden ahtautumista, etenkin potilailla, joille on aikaisemmin tehty

hengitysteiden leikkaus. Näissä tapauksissa on annettava välittömästi tehohoitoa, esimerkiksi antamalla adrenaliinia ja/tai huolehtimalla hengitysteiden avoimena pysymisestä. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan ja pysyvästi.

ACE-estäjät aiheuttavat enemmän angioedeemaa mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla.

Potilailla, joilla on ollut aikaisemmin ACE-estäjähoitosta riippumatonta angioedeemaa, voi olla suurentunut angioedeeman riski ACE-estäjähoiton aikana (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Anafylaktiset reaktiot LDL (low density lipoprotein) -afereesin aikana: Joissakin harvoissa tapauksissa dekstraanisulfaatilla tehdyn LDL-afereesin aikana on ACE-estäjää saaneilla potilailla ilmennyt hengenvaarallisia anafylaktisia reaktioita. Nämä reaktiot voidaan välttää keskeyttämällä ACE-estäjähoito väliaikaisesti ennen jokaista afereesiä.

Siedätyshoito: Siedätys hoidon (esimerkiksi ampiaisen tai mehiläisen pistojen johdosta) aikana ACE-estäjää saaneilla potilailla on ilmennyt pidentyneitä anafylaktisia reaktioita. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE-estäjähoito väliaikaisesti, mutta niitä on ilmennyt uudelleen, kun ramipriilia on vahingossa annettu uudelleen.

Maksan vajaatoiminta: Joissakin harvoissa tapauksissa on potilailla, jotka ovat saaneet ACE-estäjää, ilmennyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisella ikteruksella ja etenee vaikeaan maksanekroosiin ja (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. ACE-estäjää saaneella potilaalla, jolla ilmenee keltaisuutta tai maksa-arvojen huomattavaa suurenemista, on lopetettava ACE-estäjähoito, ja lääkärin on seurattava hänen tilaansa.

Maksan vajaatoimintapotilaiden kyky muodostaa aktiivista metaboliittia ramipriilaattia saattaa olla heikentynyt. Riittävää kokemusta tarkkojen annostusohjeiden antamiseksi ei ole.

Neutropenia/agranulosytoosi: Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiamia on raportoitu ACE-estäjiä saaneilla potilailla. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaalia eikä muita komplisoivia tekijöitä ole, neutropenia on harvinaista. Neutropenia ja agranulosytoosi korjaantuvat ACE-estäjähoiton päätyttyä. Ramipriilia on käytettävä hyvin varovasti potilailla, joilla on vaskulaarinen kollageenitauti, jotka saavat immunosuppressio-, allapurinoli- tai prokainamidihoidoa tai joilla on näiden tekijöiden yhdistelmä, etenkin jos he sairastavat munuaisten vajaatoimintaa. Muutamilla näistä potilaista on ilmennyt vakavia infektoita, jotka eivät joissakin tapauksissa ole parantuneet intensiivisestä antibiootihoidosta huolimatta. Jos ramipriilia annetaan näille potilaille, on syytä seurata heidän valkosoluarvojaan säännöllisesti, ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hoitohenkilöille mahdollisesti ilmaantuvat infektioiden merkit.

Rotu: ACE-estäjät aiheuttavat enemmän angioedeemaa mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla. Kuten muidenkin ACE-estäjien, ramipriilin verenpainetta alentava teho voi olla tavallista heikompi mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla. Tämä johtuu ehkä siitä, että reniinipitoisuuden alhaisuus on tavallisempaa mustaihoisilla verenpainetautipotilailla.

Yskä: ACE-estäjähoiton on raportoitu aiheuttaneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa, itsepintaista ja lakkaa, kun hoito keskeytetään. ACE-estäjän aiheuttama yskä on huomioitava yskän erotusdiagnostiikassa.

Leikkaushoito/anestesia: Potilailla, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia-aineella, ramipriili voi estää angiotensiini II:n muodostumista reniinin kompensatorisen vapautumisen seurauksena. Jos hypotensiota ilmenee ja sen katsotaan johtuvan tästä mekanismista, se voidaan korjata nestelisäyksellä.

Hyperkalemia: Seerumin kaliumpitoisuuden on havaittu suurenevan joillakin ACE-estäjiä, myös ramipriilia, saaneilla potilailla. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai jotka saavat samanaikaisesti kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisiä tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita, tai jotka käyttävät muita seerumin kaliumpitoisuutta lisääviä lääkkeitä, esimerkiksi hepariinia, on hyperkalemian riski. Jos edellä mainittujen lääkkeiden käyttö katsotaan tarpeelliseksi, on syytä seurata seerumin kaliumpitoisuutta säännöllisesti (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset)

Diabetes: Suun kautta annettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavilla diabetespotilailla on

seurattava sokeriarvoja huolellisesti ACE-estäjän ensimmäisen käyttökuukauden ajan (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Litium: Litiumin ja ramipriilin yhteiskäyttö ei yleensä ole suositeltavaa (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Lapset, dialyysipotilaat, vaikea sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen: Ramipril Orion -valmisteen käytöstä lapsipotilailla, dialyysipotilailla ja vaikeaa sydämen vajaatoimintaa akuutin sydäninfarktin jälkeen sairastavilla ei ole riittävästi tietoa.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon käytettäessä muita aineita samanaikaisesti ramipriilin kanssa.

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät: ACE-estäjät lieventävät diureettien aiheuttamaa kaliumkatoa. Kaliumia säästävät diureetit (esimerkiksi spironolaktoni, triamtereeni ja amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat suurentaa merkittävästi seerumin kaliumpitoisuutta. Jos samanaikainen käyttö on tarpeellista todetun hypokalemian takia, niitä on käytettävä varoen ja seuraamalla säännöllisesti seerumin kaliumpitoisuutta. (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

Diureetit (tiatsidi- ja loop-diureetit): Ramipriilihoitoa edeltänyt suuriannoksinen diureettihoito voi aiheuttaa nestehukkaa ja hypotension riskin ramipriilihoitoa aloitettaessa (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Hypotensiovaikutusta voidaan lieventää lopettamalla diureetin käyttö, lisäämällä nestevolyymiä tai suolan käyttöä tai aloittamalla ramipriilihoito pienellä annoksella.

Muut verenpainelääkkeet: Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä ramipriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Nitroglyseriinin ja muiden nitraattien, tai muiden vasodilaattorien käyttö voi alentaa verenpainetta entisestään.

Litium: Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuden nousua ja litiumin aiheuttamaa toksisuutta on raportoitu, kun litiumia on käytetty samanaikaisesti ACE-estäjien kanssa. Tiatisididiureettien samanaikainen käyttö voi lisätä litiumin aiheuttamien toksisten vaikutusten todennäköisyyttä ja lisätä edelleen litiumin toksisuutta, kun litiumia käytetään samanaikaisesti ACE-estäjän kanssa. Ramipriilin ja litiumin yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa, mutta jos se osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkasti (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Trisykliset depressiolääkkeet/psykoosilääkkeet/anestesia-aineet/unilääkkeet: Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten depressiolääkkeiden ja psykoosilääkkeiden samanaikainen käyttö ACE-estäjien kanssa voi laskea verenpainetta entisestään (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID): NSAID-lääkkeiden pitkäaikainen käyttö voi vähentää ACE-estäjän verenpainetta alentavaa vaikutusta. NSAID-lääkkeillä ja ACE-estäjillä on additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden nousuun, mikä voi aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemisen. Nämä vaikutukset ovat yleensä korjaantuvia. Joissakin harvoissa tapauksissa voi ilmetä äkillinen munuaisten vajaatoimintaa, etenkin potilailla, joilla munuaisten toiminta on jo ennestään heikentynyt, kuten iäkkäillä ja nestehukasta kärsivillä potilailla.

Allopurinoli, immunosuppressantit, kortikoidit, prokainamidi, sytostaatit: Suurentunut leukopenian riski.

Sympatomimeetit: Sympatomimeetit voivat heikentää ACE-estäjien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet: Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE-estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) samanaikaisella käytöllä voi olla veren sokeria vähentävä vaikutus, mikä voi aiheuttaa hypoglykemian riskin. Tämä ilmiö on todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Alkoholi: Ramipriili voi voimistaa alkoholin vaikutusta.

Suola: Suolan lisääntynyt käyttö voi heikentää ramipriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

4.6. Raskaus ja imetys

Raskaus: Ramipriilia ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Siksi raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista. Raskaus tulee ehkäistä tilanteissa, joissa ACE-estäjien käyttö on välttämätöntä. Jos potilas suunnittelee raskautta, ACE-estäjähoito tulee keskeyttää ja korvata muulla hoidolla. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, ramipriililääkitys tulee korvata muulla hoidolla kuin ACE-estäjällä niin pian kuin mahdollista, mutta joka tapauksessa viimeistään raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Muussa tapauksessa on olemassa sikiövaurion vaara.

Ei ole riittävästi tietoa siitä, että vaikuttaako äidin altistuminen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana haitallisesti sikiön kehitykseen. Kun ACE-estäjiä on käytetty raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, on voitu todeta seuraavanlaisia haitallisia vaikutuksia sikiöön ja vastasyntyneisiin (joskus yhdessä lapsiveden niukkuuden kanssa, mikä on oletettavasti merkki munuaisten vajaatoiminnasta): kasvojen ja kallon epämuodostumia, keuhkojen hypoplasiaa, sikiön raajakontraktuureja, hypotensiota, anuriaa, palautuvaa ja palautumatonta munuaisten vajaatoimintaa sekä kuolemia. Keskosuutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja ductus arteriosus -tiehyen jäämistä auki on kuvattu, vaikka on epävarmaa, ovatko nämä ilmiöt seurausta altistumisesta ACE-estäjille.

Imetys: Imettävillä koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ramipriilin on todettu erittyvän äidinmaitoon. Jos ramipriilin käyttö on tarpeen imetyksen aikana, imetys tulee lopettaa, jotta lapsi ei altistuisi äidinmaidossa olevalle vähäiselle ramipriilimäärälle.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ramipril Orion -hoidolla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Verenpaineen lasku voi heikentää potilaan keskittymis- ja reagointikykyä ja siten esimerkiksi kykyä ajaa autoa ja käyttää koneita. Vaikutus on voimakkaampi hoidon alussa ja käytettäessä alkoholia.

4.8. Haittavaikutukset

Ramipriilia ja muita ACE-estäjiä käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia seuraavin esiintyvyyksiluvuin: erittäin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), epätavallinen (>1/1000, <1/100), harvinainen (>1/10,000, <1/1000), erittäin harvinainen (<1/10000), mukaan lukien erillisraportit.

Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt:

Harvinaiset: hemoglobiini- ja hematokriittiarvon pieneneminen

Erittäin harvinaiset: luuytimen suppressio, anemia, trombositopenia, leukopenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia (liittyy mahdollisesti G6PDH-vajaukseen), lymfadenopatia, autoimmuunisairaus

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt:

Erittäin harvinainen: hypoglykemia

Hermojärjestelmän ja psykiatriset häiriöt:

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky

Epätavalliset: mielialan muutokset, parestesia, huimaus, makuaistin häiriöt, unihäiriöt

Harvinaiset: sekavuus

Sydän- ja verisuonistohäiriöt:

Yleiset: ortostaattiset vaikutukset (myös hypotensio), tajunnan menetys, rintakipu, angina pectoris

Epätavalliset: sydäninfarkti tai aivohalvaus, mahdollisesti liiallisen verenpaineen laskun takia suuren riskin potilailla (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), sydämentykytys, takykardia, Raynaud'n oireyhtymä

Hengitys-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:

Yleiset: yskä

Epätavalliset: nuha, hengenahdistus

Erittäin harvinaiset: bronkospasmi, sinuiitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen keuhkokuume

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt:

Yleiset: ripuli, oksentelu

Epätavalliset: pahoinvointi, vatsakipu, ruuansulatusvaivat, ruokahaluttomuus

Harvinaiset: suun kuivuminen

Erittäin harvinaiset: pankreatiitti, joko heptosellulaarinen tai kolestaattinen hepatiitti, keltatauti, suoliston angioedeema

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Epätavalliset: ihottuma, kutina

Harvinaiset: yliherkkyys-/angioedeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), nokkosihottuma, alopecia, psoriasis

Erittäin harvinaiset: hikoilu, pemfigus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme.

On raportoitu oireyhtymä, johon voi kuulua yksi tai useampi seuraavista oireista: kuume, vaskuliitti, lihassärky, nivelsärky/-tulehdus, positiiviset tumavasta-aineet (ANA), laskoarvon suureneminen, eosinofilia ja leukosytoosi, ihottuma, valoherkkyys tai muut iho-oireet.

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Yleinen: munuaisten vajaatoiminta

Harvinaiset: uremia, akuutti munuaisten vajaatoiminta

Erittäin harvinaiset: oliguria/anuria

Sukuelinten ja rintojen häiriöt:

Epätavallinen: impotenssi

Harvinainen: gynekomastia

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt:

Epätavalliset: väsymys, heikkous

Tutkimukset:

Epätavalliset: veren urean lisääntyminen, seerumin kreatiniinin lisääntyminen, maksan entsyymiarvojen suureneminen, hyperkalemia

Harvinaiset: seerumin bilirubiinin lisääntyminen, hyponatremia

4.9. Yliannostus

Seuraavia yliannostuksen oireita saattaa esiintyä: vaikea hypotensio, sokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt ja munuaisten vajaatoiminta. Annettu hoito riippuu lääkkeen antomäärästä ja -ajasta sekä oireiden laadusta ja vaikeudesta. Imeytymätön ramipriili tulee eliminoida (esimerkiksi mahahuuhtelulla, absorboivilla aineilla, natriumsulfaatilla; jos mahdollista ensimmäisten 30 minuutin aikana).

Vitaalitoimintoja tulee tarkkailla tehohoito-olosuhteissa ja tarvittaessa turvata ne. Hypotensiossa katekoliamiinien ja angiotensiini II:n antoa tulee harkita verivolyymien ja suolavajauksen korjaamisen lisäksi. Tehostetun diureesin, virtsan pH:n muuttamisen, hemofiltration tai dialyysin tehosta ramipriilin tai ramipriilaatin eliminaation nopeuttamiseksi ei ole kokemuksia. Jos dialyysiä tai hemofiltratiota harkitaan, katso kohta 4.3 Vasta-aiheet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi: Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, estää angiotensiiniä konvertoivan entsyymin toimintaa. Plasmassa ja kudoksissa tämä entsyymi katalysoi angiotensiini I:n

muuttumista aktiiviseksi vasokonstriktiota aiheuttavaksi angiotensiini II:ksi, sekä aktiivisen vasodilaattorin bradykiniinin hajoamista. Vähentynyt angiotensiini II:n muodostuminen sekä bradykiniinin hajoamisen estyminen johtavat vasodilaatioon. Koska angiotensiini II myös stimuloi aldosteronin vapautumista, ramiprilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen vähenemisen. Bradykiniinin aktiiviteetin lisääntyminen mahdollisesti edistää sydäntä ja endoteeliä suojaavia vaikutuksia, jotka on havaittu eläinkokeissa. Missä määrin tämä on syynä tiettyihin haittavaikutuksiin (kuten ärsytyskään) ei ole vielä selvitetty.

Ramipriilin antamisesta seuraa merkittävä perifeerisen valtimopaineen lasku. Yleensä munuaisten plasmavirtaus ja glomerulusten filtraationopeus eivät muutu suuresti.

Hypertoniapotilailla ramipriili laskee verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä. Useimmilla potilailla antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1-2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3-6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Vaikutus kestää 24 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Maksimaalinen verenpainevaste saavutetaan yleensä 3-4 viikon säännöllisen hoidon jälkeen. On osoitettu, että lääkeaineen verenpainetta laskeva teho säilyy pitkäaikaisessa hoidossa (2 v). Äkillinen ramipriilihoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa tai suurta verenpaineen kohoamista.

5.2. Farmakokinetiikka

Ramipriili on aihiolääke, jolla on voimakas ensikierron metabolia maksassa. Tämä on välttämätöntä aktiivisen metaboliitin, ramiprilaatin, muodostumisen kannalta (hydrolyysi tapahtuu pääasiassa maksassa). Aihiolääkkeen aktivaation ja metaboloitumisen seurauksena oraalisen ramipriiliannoksen biologinen hyötöosuus on noin 20 %. Annoksesta 10 mg radioaktiivisesti merkittyä ramipriilia suun kautta annettuna erittyy n. 40 % ulosteeseen ja 60 % virtsaan. Ramipriili imeytyy nopeasti oraalisen annon jälkeen. Ruokailu ei vaikuta merkittävästi ramipriilin imeytymiseen. Ramiprilaatin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua, kun ramipriilia on annettu suun kautta.

Puoliintumisaika on 13-17 tuntia toistetun annoksen jälkeen. Jakautumistilavuus on noin 500 l. Ramiprilaatista sitoutuu proteiineihin noin 56 %. Terveillä 65-76-vuotiailla koehenkilöillä ramiprilaatin kinetiikka vastaa terveillä nuorilla vapaaehtoisilla todettua.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ramipriilin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja ramiprilaatin munuaispuhdistuma on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Tämä johtaa ramiprilaatin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Näillä potilailla pitoisuudet pienenevät hitaammin kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta on normaali. Käytettäessä suuria ramipriiliannoksia (10 mg) maksan toiminnanhäiriö hidastaa ramipriilin aktivoitumista ramipriilistä ramiprilaatiksi, mikä suurentaa ramipriilipitoisuuksia ja hidastaa ramiprilaatin eliminaatiota. Sekä terveillä vapaaehtoisilla ja hypertonikoilla, mukaan lukien ne, joilla on sydämen vajaatoimintaa, ei ole todettu merkittävää ramipriilin tai ramiprilaatin kertymistä annettaessa ramipriilia suun kautta 5 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläintutkimuksissa ramipriilillä on todettu vaikutuksia, jotka ovat ominaisia sen lääkeryhmälle, koska suuret annokset aiheuttavat munuaistubulusten degeneraatiota. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole todettu. Fetotoksisuutta voi ilmetä hiirillä ja kaneilla lääkkeen farmakologisten vaikutusten takia. Ramipriilillä ei ole todettu olevan mutageenisia vaikutuksia, eikä karsinogeenisuustutkimuksissa ole ilmennyt haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

mannitoli

mikrokiteinen selluloosa

esigelatinoitu maissitärkkelys
natriumstearyyilifumaraatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
hydroksipropyyliselluloosa

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (Al/Al/LDPE): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 ja 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ranbaxy (UK) Limited
20 Balderton Street
London
W1K 6TL
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

17830

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.07.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.06.2008