

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

- 1, 25 mg: Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puollilla. Toisella puolella kohopainatus 'R 1,25'
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.
- 2,5 mg: Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Toisella puolella kohopainatus 'R 2,5'
Tabletit voidaan puolittaa.
- 5 mg: Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Toisella puolella kohopainatus 'R 5'
Tabletit voidaan puolittaa.
- 10 mg: Valkoinen, pitkänomainen, tasopintainen, viistoreunainen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Toisella puolella kohopainatus 'R 10'
Tabletit voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertension hoito
- Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy: sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentäminen potilailta, 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 makroproteïnuria, kun potilaalla on vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
 - ilmaantunut glomerulaarinen ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteïnuria ≥ 3 g/24h (ks. kohta 5.1)
- Oireilevan sydämen vajaatoiminnan hoito.
 - Ennusteen parantaminen sydäninfarktin jälkeen: akuutissa vaiheessa kuolleisuuden vähentäminen, kun potilaalla sydäninfarktin jälkeen on kliinisiä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta; hoidon aloitus > 48 tuntia akuutin sydäninfarktin jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Ramipril Hexal suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan.

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

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

Aikuiset

Diureettihoitoa saavat potilaat

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

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

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

Verenpainetauti:

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan profiiliin (ks. kohta 4.4) ja verenpainekontrollien mukaan. Ramipril Hexal voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmähoitona muihin ryhmiin kuuluvien verenpainelääkkeiden kanssa.

Aloituserannos

Ramipril Hexal aloitetaan vähitellen ja suositeltu aloituserannos on 2,5 mg vuorokaudessa. Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmä on voimakkaasti aktivoitunut, voivat kokea voimakkaan verenpaineen laskun aloituserannoksen jälkeen. Näille potilaille suositellaan 1,25 mg:n aloituserannosta ja hoidon aloittamista lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4).

Titraus ja ylläpitoannos

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

Aloituserannos

Suosittelu aloituserannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

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

Ks. myös myös diureettia saavien potilaiden annostus edeltä.

Munuaistaudin hoito

- *Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria:*

Aloitusannos:

Suosittelut aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

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

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

Aloitusannos:

Suosittelut aloitusannos on 2,5 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

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

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

Aloitusannos:

Suosittelut aloitusannos on 1,25 mg ramipriilia kerran vuorokaudessa.

Titraus ja ylläpitoannos

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

Oireileva sydämen vajaatoiminta:

Aloitusannos

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

Titraus ja ylläpitoannos

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

Ennusteen parantaminen sydäninfarktin jälkeen, kun potilaalla on sydämen vajaatoiminta

Aloitusannos

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

Ks. myös annostus diureettihoitoa saaville potilaille edellä.

Titraus ja ylläpitoannos

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

Ylläpitoannos jaetaan kahteen antokertaan vuorokaudessa, mikäli se on mahdollista.

Jos annosta ei voida nostaa 2,5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, hoito on keskeytettävä. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA IV) sairastavien potilaiden hoidosta akuutin sydäninfarktin jälkeen ei ole 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 kreatiniinin poistumaan (ks. kohta 5.2):

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Lapset

Ramipril Hexal -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehokkuudesta ovat riittämättömät.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille tai jollekin muulle ACE:n (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin) estäjälle (ks. kohta 6.1)
- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti, tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Ramipriilia ei saa antaa potilaalle, joka on hypotensiivinen tai jonka verenkierron tila on labiili

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityispotilasryhmät

Raskaus:

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

- Potilaat, joilla on erityinen hypotension vaara

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

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

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

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

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

- *Ohimenevä tai pysyvä sydämen vajaatoiminta sydäninfarktin jälkeen*

- *Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskeamian vaara akuutissa hypotensiossa*

Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

- *Iäkkäät potilaat*

Ks. kohta 4.2.

Leikkaus

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

Munuaisten toiminnan seuraaminen

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoitoa ja hoidon aikana ja annos on sovitettava erityisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Erityisen tarkkaa seuranta vaativat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Munuaistoiminta on vaarassa heikentyä erityisesti munuaissiirron jälkeen, tai jos potilas sairastaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa.

Angioedeema

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

Angioedeeman ilmetessä Ramipril Hexal -lääkitys on keskeytettävä.

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

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien Ramipril Hexal -valmisteella (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (, johon osalla potilaista liittyy pahoinvointia tai oksentelua).

Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

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

Hyperkalemia

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

Neutropenia/agranulosytoosi

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

Etniset erot

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät

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

Käyttöön liittyvät varotoimet

Kaliumsuolat, hepariini, kaliumia säästävät diureetit ja muut vaikuttavat aineet, jotka lisäävät kaliumin pitoisuutta plasmassa (mukaan lukien angiotensiini-II-antagonistit, trimetopriimi, takrolimuusi, syklosporiini): hyperkalemiaa voi ilmetä ja sen vuoksi vaaditaan seerumin kaliumpitoisuuden tarkkaa seurantaa.

Antihypertensiiviset aineet (esim. diureetit) ja muut verenpainetta laskevat aineet (esim. nitraatit, trisykliset antidepressantit, anestesia-aineet, akuutti alkoholin käyttö, baklofeeni, alfutsosiini,

doksatsosiini, pratsosiini, tamsulosiini, teratsosiini): verenpainetta laskevan vaikutuksen tehostuminen on odotettavissa (diureettien osalta ks. myös kohta 4.2).

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

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 seurantaa.

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa riittävästi tietoa *Ramipril Hexal -valmisteen* käytöstä imetyksen aikana, *Ramipril Hexal -valmisteen* käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Esiintymistiheys/Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos:		Eosinofilia	Valkosolujen vähyys (mukaan lukien neutropenia tai agranulosytoosi), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys		Luuydin depressio, pansytopenia, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä					Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, tumavastaineiden kasvu
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Veren kaliumpitoisuuden nousu	Anoreksia, ruokahalun väheneminen			Veren natriumpitoisuuden lasku

Psykkiset häiriöt		Masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus	Sekavuustila		Keskittymiskyvyn häiriöt
Hermosto:	Päänsärky, heitehuimaus	Kiertohuimaus, tuntoharha, makuaistin puute, makuhäiriö	Vapina, tasapainohäiriö		Aivojen iskemia mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psyko-motooristen taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha
Silmät		Näköhäiriöt mukaan lukien näön hämärtyminen	Sidekalvotulehdus		
Kuulo ja tasapaino elin			Heikentynyt kuulo, tinnitus		
Sydän:		Sydänlihaksen iskemia lukien angina pectoris tai sydäninfarkti, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus			
Verisuonisto	Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen	Punastelu	Verisuonten ahtaumat, hypo-perfuusio, vaskuliitti		Raynaud'in oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskiontelotulehdus, hengenahdistus	Bronkospasmi mukaan lukien pahentunut astma, nenän tukkoisuus			
Ruansulatus-elimistö	Ruansulatuskanavan tulehdusreaktiot, ruansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsa-	Haimatulehdus (ACE:n estäjille on raportoitu joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita tapauksia),	Glossiitti		Aftainen suutulehdus

	vaivat, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut mukaan lukien gastriitti, ummetus, kuiva suu			
Maksa ja sappi		Maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu	Kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan)
Iho ja ihonalainen kudokset:	Ihottuma, erityisesti makulopapulaarinen	Angioedeema; Hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liikkahikoilu	Hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen	Valoyliherkkyys	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasisksen paheneminen, psoriasiforminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, alopecia,
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset, lihaskipu	Nivelkipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaistoiminnan heikentyminen mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, olemassa olevan proteinurian paheneminen, lisääntynyt			

		verivirtsaisuus, seerumin kreatiniini-pitoisuuksien nousu			
Sukupuoli-elimet ja rinnat:		Ohimenevä erektioimpotenssi, libidon väheneminen			Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu, väsymys	Kuume	Voimattomuus		

4.9 Yliannostus

ACE:n estäjien yliannostusoireisiin voi kuulua liiallinen perifeerinen vasodilataatio (merkittävä hypotensio, sokki), bradykardia, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja munuaisten vajaatoiminta. Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista tukihoidtoa. Hoitona ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhdeltu, absorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana mukaan lukien α_1 -adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto. Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähäreiniisiä verenpainepotilaita) keskimääräinen vaste ACE:n estäjä -monoterapiaan on vähäisempi kuin ei-mustaihoisten potilaiden.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Verenpainetta alentava ominaisuus:

Ramipriilin antamisesta seuraa merkittävä perifeerisen valtimopaineen lasku. Yleensä munuaisen plasman virtaus ja glomerulusten filtraationopeus eivät suuresti muutu. Ramipriili laskee hypertonikon verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä.

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

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

Sydämen vajaatoiminta:

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

Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennalta ehkäisy/munuaisten suojaaminen:

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

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

HOPE-tutkimus: Päätulokset

	Ramipriili	Lumelääke	suhteellinen riski (95%:n luottamusväli)	p-arvo
	%	%		
Kaikki potilaat	N = 4,645	N = 4,652		
Primaariset yhdistetyt päätetapahtumat	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	< 0.001
Sydäninfarkti	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	< 0.001
Kardiovaskulaari kuolema	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	< 0.001
Aivohalvaus	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	< 0.001
Sekundaariset päätetapahtumat				
Kuolema mistä tahansa syystä	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Revaskularisaation tarve	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
Sairaalahoido epästabiliin anginan vuoksi	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
Sairaalahoido sydämen vajaatoiminnan vuoksi	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
Diabetekseen liittyvät komplikaatiot	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

MICRO-HOPE -tutkimuksessa, joka oli ennalta määrätty HOPE-tutkimuksen alatutkimus, potilaiden aiempaan lääkkitykseen lisättiin joko ramipriili 10 mg tai plasebo ja tutkittiin lisälääkkityksen vaikutusta 3577 potilaaseen, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita (ei yläikärajaa), ja joista suurimmalla osalla oli tyypin 2 diabetes (ja vähintään yksi muu CV-riskitekijä), ja joiden verenpaine oli normaali tai kohonnut.

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

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

Pääanalyysi vaikeinta proteinuriaa sairastavien potilaiden ryhmästä (tutkimuksen tämä ryhmä keskeytettiin ennenaikaisesti ramipriili-ryhmän saaman selvän hyödyn vuoksi) osoitti, että keskimääräinen glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) heikkeneminen/kk oli pienempi ramipriiliryhmässä kuin lumeryhmässä; $-0,54$ (0,66) vs. $-0,88$ (1,03) ml/min/kk, $p = 0,038$. Ryhmien välinen ero oli siten $0,34$ [0,03-0,65]/kk ja noin 4 ml/min/vuosi; 23.1 % ramipriiliryhmän potilaista toteutui yhdistetty sekundaarinen päätetapahtuma, joka oli seerumin kreatiniinipitoisuuden perustason kaksinkertaistuminen ja/tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (vaatii dialyysihoidoa tai munuaissiirrännäistä) vs. 45,5 % lumelääkeryhmän potilaista ($p = 0,02$).

Ennusteen parantaminen sydäninfarktin jälkeen

AIRE-tutkimukseen osallistui yli 2000 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 %]).

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka ja metabolia

Imeytyminen

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

Ramiprilaatin, ainoan aktiivisen metaboliitin, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 – 4 tunnin kuluessa ramipriilin ottamisesta. Tasaiset ramiprilaattipitoisuudet plasmassa tavanomaisella kerran päivässä annettavalla ramipriiliannoksella saavutetaan neljäntenä hoitopäivänä.

Jakautuminen

Ramipriili sitoutuu seerumin proteiineihin 73 %:sti ja ramiprilaatti noin 56 %:sti.

Metabolia

Ramipriili metaboloituu melkein täysin ramiprilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramiprilaatin glukuronideiksi.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Seerumin ramipriilipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramipriilatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramipriilatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla plasmapitoisuuksilla on hidastunut.

Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen, ramipriilipitoisuuksien puoliintumisaika oli 13 - 17 tuntia 5 - 10 mg annoksille ja pidempi pienemmille 1,25 - 2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramipriilattia sitovan entsyymin kapasiteetin saturoitumiseen.

Imetys

10 mg:n suun kautta annettu kerta-annos ramipriilia ei aiheuttanut mitattavia pitoisuuksia rintamaidossa. Toistettujen annosten vaikutuksia ei kuitenkaan tunnetta.

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

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja ramipriilatin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Tällöin plasman ramipriilipitoisuudet 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 ramipriiliksi viivästyi johtuen maksaesteraasien pienemmästä aktiivisuudesta ja näiden potilaiden plasman ramipriilipitoisuudet nousivat.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia toksisuutta ei ole todettu suun kautta otetulla ramipriililla tutkittaessa jysijöitä tai koiria.

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

Ramipriilin farmakodynaamisen aktiivisuuden osoituksena rottien ja koirien jukstaglomerulaariset elimet kasvoivat merkittävästi päivittäisellä annoksella 250 mg/kg/vrk. Rotat, koirat ja apinat sietivät päivittäisiä annoksia 2 mg/kg/vrk, 2,5 mg/kg/vrk ja 8 mg/kg/vrk vastaavasti ilman haitallisia vaikutuksia.

Reproduktiiviset toksisuuskokeet rotille, kaneille ja apinoille eivät paljastaneet teratogeenisiä ominaisuuksia.

Fertiliteetti ei heikentynyt kumpaakaan sukupuolta olevilla rotilla.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi

Selluloosa, mikrokiteinen

Tärkkelys, esigelatinoitu

Natriumvetykarbonaatti

Natriumstearyyli-fumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 100x1, 250 ja 500 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1,25 mg: 17039

2,5 mg: 17040

5 mg: 17041

10 mg: 17043

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.05.2003/15.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.09.2011