

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ramipril Actavis 1,25 mg tabletti
Ramipril Actavis 2,5 mg tabletti
Ramipril Actavis 5 mg tabletti
Ramipril Actavis 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg tai 10 mg ramipriiliä

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Ramipril Actavis 1,25 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, kapselinmuotoisia, päällystämättömiä litteitä tabletteja, kooltaan 8,0 x 4,0 mm

Ramipril Actavis 2,5 mg tabletit ovat keltaisia, kapselinmuotoisia, päällystämättömiä litteitä tabletteja, kooltaan 10,0 x 5,0 mm, jakouurre toisella puolella sekä sivuilla, merkintä R2.

Ramipril Actavis 5 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, kapselinmuotoisia, päällystämättömiä litteitä tabletteja, kooltaan 8,8 x 4,4 mm, jakouurre toisella puolella sekä sivuilla, merkintä R3.

Ramipril Actavis 10 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, kapselinmuotoisia, päällystämättömiä litteitä tabletteja, kooltaan 11,0 x 5,5 mm, jakouurre toisella puolella sekä sivuilla, merkintä R4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalinen hypertension hoito
- Todeen ei-diabeettisen glomerulaarisen nefropatian hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Essentiaalinen hypertension hoito:

Annostus potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali:

Suosittelun aloitusannos on 2,5 mg ramipriiliä kerran päivässä.

Jos potilaan vaste ei ole tyydyttävä, annosta voidaan nostaa 2-3 viikon jälkeen. Annoksen kaksinkertaistamista suositellaan.

Tavallinen ylläpitoannos on 2,5-5 mg päivässä. Riippuen potilaan vasteesta, annosta voidaan nostaa maksimiannokseen 10 mg kerran päivässä, tai hoitoon voidaan liittää diureetti tai toinen verenpainelääke nostamatta ramipriilin annostusta suuremmaksi kuin 5 mg päivässä.

Todeen ei-diabeettisen glomerulaarisen nefropatian hoito

Annostus potilaille, joilla normaali munuaistoiminta:

Suositteltu aloitusannos on 1,25 mg kerran päivässä. Annosta voidaan suurentaa toleranssin mukaan kaksinkertaistamalla annos 2-3 viikon välein. Ylläpitoannos on 5 mg päivässä. Maksimipäiväannos on 10 mg.

Yleistä:

Jos mahdollista, elektrolyytti- ja/tai nesteveajeet tulisi korjata tai laskea diureetin annosta/lopettaa diureettihoido 2-3 päivää ennen ramipriilihoidon aloittamista (Potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, tulee kuitenkin huomioida liiallisen nestekuormituksen riski). Näillä potilailla hoito tulee aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella, 1,25 mg ramipriilia aamuisin.

Ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen sekä ramipriili- ja/tai loop-diureettiannostuksen suurentamisen jälkeen potilaiden tulee olla lääkärin tarkkailussa vähintään 8 tunnin ajan, jotta vältetään kontrolloimattomat ortostaattiset reaktiot.

Annustus potilailla, joilla munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt

Potilailla joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinin puhdistuma 20-50 ml/min/1,73 m²) aloitusannokseksi suositellaan 1,25 mg ramipriilia. Enimmäisannoksen ei tule ylittää 5 mg ramipriilia kerran päivässä.

Potilaille, joilla kreatiniinin puhdistuma on alle 20 ml/min/1,73 m² suositellaan aloitusannosta 1,25 mg ramipriilia joka toinen päivä. Enimmäisannoksen ei tule ylittää 2,5 mg ramipriilia kerran päivässä.

Potilaat, joilla maksan vajaatoimintaa: katso 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö vanhuksille:

Annostuksen tulisi olla suhteessa vanhuksen munuaistoimintaan (katso 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Käyttö lapsille:

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsille ei ole tutkittu. Siksi valmistetta ei suositella lapsille.

Lääkeeseen ottaminen

Erilaisten annostusohjeiden vuoksi Ramipril Actavisia on saatavilla vahvuuksina 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg.

Tabletit tulee ottaa ennen ateriala, aterian aikana tai aterian jälkeen vesilasillisen kera.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ramipriilille, jollekin muulle valmisteen aineosalle tai jollekin toiselle ACE:n estäjälle.
- Aiempi angioedeema ACE:n estäjähoidon yhteydessä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. 4.6. Raskaus ja imetys)
- Hemodynaamisesti merkittävä molemminpuolinen munuaisvaltimoahtaus tai ainoan munuaisen valtimoahtaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota esiintyy harvoin komplisoitumatonta verenpainetautia sairastavilla potilailla. Hypotensiota ilmenee erityisesti niillä ramipriilia käyttävillä, verenpainetautia sairastavilla potilailla,

joilla on pienentynyt verivolyyymi diureettihoidon, suolanrajoituksen, dialyysin, ripulin tai oksentelun seurauksena, tai joilla on vakava, reniinistä riippuva hypertensio (katso 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 4.8.Haittavaikutukset). Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on/ei ole munuaisten vajaatoimintaa, on havaittu oireista hypotensiota. Sitä esiintyy todennäköisimmin potilailla, jotka sairastavat vakavaa sydämen vajaatoimintaa, ja jotka siten käyttävät loop-diureetteja suurina annoksina tai potevat hyponatremiaa tai toiminnallista munuaisten vajaatoimintaa. Potilaita, joilla on suurentunut riski sairastua oireiseen hypotensioon tulisi tarkkailla huolellisesti hoitoa aloitettaessa tai annostusta muutettaessa. Sama pätee iskeemista sydän- tai aivoverisuonisairautta poteviin potilaisiin, joille liiallinen verenpaineen lasku voisi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverisuonivaurion.

Jos verenpaine laskee liikaa, potilas asetetaan makuuasentoon ja annetaan tarvittaessa fysiologista suolaliuosta laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole este hoidon jatkamiselle. Hoitoa voidaan tavallisesti jatkaa ongelmitta kun verenpaine on normalisoitunut plasmavolyymin lisäyksen jälkeen.

Joillakin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on normaali tai matala verenpaine, ramipriili saattaa alentaa systeemistä verenpainetta edelleen. Tämä vaikutus on ennakoitavissa eikä yleensä ole syy hoidon lopettamiseen. Jos hypotensio alkaa oireilla, annostuksen alentaminen tai ramipriilihoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

Hypotensio akuutissa sydäninfarktissa

Ramipriilihoitoa ei tule aloittaa sydäninfarktipotilaille, joilla on huomattava hemodynamiikan heikentymisen riski vasodilataattorihoidon jälkeen. Tällaisia ovat potilaat, joilla systolinen verenpaine on 100 mmHg tai vähemmän, tai joilla on sydänperäinen shokki.

Aortan ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muitakin ACE:n estäjiä, ramipriilia tulisi käyttää varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma tai rajoittunut vasemman kammion ulosvirtaus, kuten aorttastenoosi tai hypertrofinen kardiomyopatia. Hemodynaamisesti relevanteissa tapauksissa ei tulisi käyttää ramipriilia.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min), ramipriilin aloitusannos tulisi määrittää potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks 4.2.) ja myöhemmin hoitovasteen mukaan. Kaliumin ja kreatiniinin rutiiniseuranta on osa näiden potilaiden normaalia hoitoa.

Sydäninfarktipotilailla ACE:n estäjähoidon aloittamista seuraava hypotensio saattaa heikentää munuaistoimintaa entisestään. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, yleensä palautuvaa, on raportoitu näissä tapauksissa.

Joillakin molemminpuolista munuaisvaltimoahtaumaa tai ainoan munuaisen valtimoahtaumaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjillä, on havaittu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua. Muutokset ovat yleensä palautuvia hoidon päättyessä. Pitoisuuksien nousu on tavallista erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos potilaalla on myös renovaskulaarista hypertensiota, hänellä on kohonnut vakavan hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski. Tällaisten potilaiden kohdalla hoito tulisi aloittaa huolellisen seurannan alaisena, pienillä, huolellisesti määritetyillä annoksilla. Koska diureettihoito saattaa myötävaikuttaa yllämainittuihin tekijöihin, se tulisi keskeyttää ja munuaistoimintaa tarkkailla ramipriilihoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Joillakin hypertensiota sairastavilla potilailla, joilla ei ole aiemmin ilmennyt munuaisverisuonisairauksia, veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinipitoisuus saattavat nousta. Muutokset ovat yleensä pieniä ja ohimeneviä, erityisesti silloin kun ramipriiliä on annettu yhtäaikaaisesti diureetin kanssa. Muutoksia ilmenee todennäköisimmin potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa. Annostuksen alentaminen ja/tai diureetti- ja/tai ramipriilihoidon keskeytys voi olla tarpeen.

Akuuteissa sydäninfarktitaapauksissa ramipriilihoitoa ei tulisi aloittaa potilailla, joilla on merkkejä munuaisten vajaatoiminnasta, eli seerumin kreatiniinipitoisuus yli 177 micromol/l ja/tai proteinuria yli 500 mg/24 h. Jos munuaisten vajaatoiminta kehittyy ramipriilihoidon aikana (seerumin kreatiniinipitoisuus ylittää 265 micromol/l tai kaksinkertaistuu hoitoa edeltäneeltä tasolta), lääkärin tulisi harkita ramipriilihoidon lopettamista.

Munuaissiirto

Ramipriilihoidosta ei ole kokemusta potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto. Siksi ramipriilihoitoa ei suositella tällaisissa tapauksissa.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on kuvattu potilailla, joilla on käytetty ”high-flux”-kalvoja (esim. AN 69) ja hoidettu samanaikaisesti ACE:n estäjillä. Näiden potilaiden kohdalla tulisi harkita toisenlaisten dialyysikalvojen käyttöä tai toisentyppistä antihypertensiivistä lääkettä.

Yliherkkyys/Angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu harvoin potilailla, joita on hoidettu angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjillä, mukaan lukien ramipriili. Reaktio saattaa ilmetä missä tahansa vaiheessa hoitoa. Tällaisissa tapauksissa ramipriilihoito tulisi keskeyttää välittömästi, ja asiaankuuluva hoito ja tarkkailu panna toimeen, jotta varmistettaisiin oireiden täydellinen häviäminen ennen potilaan kotiuttamista. Myös niissä tapauksissa, joissa ainoastaan potilaan kieli turpoaa ilman hengitysvaikeuksia, potilaan pitkäaikainen tarkkailu saattaa olla tarpeen koska antihistamiini- ja kortikosteroidihoito ei välttämättä ole riittävä.

Hyvin harvoin on raportoitu angioedeemasta aiheutuneita kuolemantapauksia, joihin on liittynyt kurkunpään tai kielen turvotusta. Potilaat, joilla on kielen, kurkunpään tai äänielinten turvotusta, on todennäköisesti myös hengitysteiden ahtaamaa, varsinkin niillä, joille on aiemmin tehty hengitystieleikkaus. Tällaisissa tapauksissa ensiapu tulisi aloittaa välittömästi. Hoitotoimiin saattaa kuulua adrenaliinin annostelu ja/tai potilaan hengitysteiden pito avoimena. Potilaan tulisi olla tarkkailun alaisena kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin inhibiittorien aiheuttamat angioedeematapaukset ovat yleisempiä tummaihoisilla kuin muilla potilailla.

Potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt ACE:n estäjähoitoon liittymätöntä angioedeemaa, saattaa olla suurentunut riski sairastua angioedeemaan ACE:n estäjähoidon aikana. (katso 4.3. Vasta-aiheet).

Anafylaktiset reaktiot LDL-afareesin aikana

Potilailla, jotka ovat käyttäneet ACE:n estäjiä dekstraanisulfaatti-LDL-afareesin aikana on harvoin ilmennyt hengenvaarallisia anafylaktisia reaktioita. Nämä reaktiot voitiin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti ennen jokaista afareesia.

Siedätyshoito

Potilaat, joita on hoidettu ACE:n estäjillä siedätys hoidon aikana (esim. ampiais- ja mehiläismyrkky) ovat kärsineet anafylaktisista reaktioista. Samoilla potilailla nämä oireet vältettiin kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin väliaikaisesti, mutta ne uusiutuivat valmisteen uudelleenannostelun yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, jotka potevat maksan vajaatoimintaa, saattaa olla heikentynyt kapasiteetti muodostaa aktiivista metaboliittia ramipriilaa. Ei ole tarpeeksi kokemusta tarkkojen annossuositusten antamiseksi. ACE:n estäjät on harvoin yhdistetty oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltataudilla ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja (joskus) kuolemaan. Oireyhtymän mekanismi ei ole tiedossa. Jos ACE:n estäjää käyttävällä potilaalla ilmenee keltatautia tai maksaentsyymiarvot nousevat huomattavasti, hoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa seurata.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavat potilaat eivät tavallisesti reagoi reniini-angiotensiini-systeemin kautta vaikuttaviin antihypertensiivisiin aineisiin. Siksi ramipriilin käyttöä ei suositella näille potilaille.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjiä käytävillä potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta eikä muitakaan riskitekijöitä, neutropeniaa ilmenee harvoin. Neutropenia ja agranulosytoosi ovat palautuvia ACE:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen. Ramipriiliä tulisi käyttää erittäin varoen potilailla, joilla on kollageeniverisuonitauti, tai joita hoidetaan immunosuppressanteilla, allopurinolilla tai prokainamidilla tai joilla on useampi näistä riskitekijöistä, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Jotkut tällaisista potilaista saavat vakavia infektioita, jotka eivät joissain tapauksissa reagoi intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos ramipriilia käytetään näille potilaille, veren valkosolujen määriä tulisi seurata säännöllisesti, ja potilaita tulisi neuvoa raportoimaan kaikista infektioiden oireista.

Rotu

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjät aiheuttavat angioedeemaa todennäköisemmin tummaihoisille kuin muille potilaille.

Muiden ACE:n estäjien tavoin myöskään ramipriili ei laske verenpainetta yhtä tehokkaasti tummaihoisilla kuin muilla potilailla mahdollisesti koska tummaihoisten verenpainetautipotilaiden veren reniinipitoisuus on usein matala.

Yskä

ACE:n estäjien käyttäjillä on raportoitu yskää. Yskä on tunnusomaisesti kuivaa, sitkeää ja parantuu hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien käyttö tulisi huomioida yskää diagnosoitaessa.

Leikkaus/anestesia

Suurten leikkausten tai anestesian, jossa käytetään verenpainetta alentavia aineita, yhteydessä ramipriili saattaa salvata kompensatorisen reniinin vapautumisen käynnistämän angiotensiini II muodostumisen. Jos potilaalla ilmenee hypotensiota jonka arvellaan johtuvan tästä mekanismista, potilasta voidaan hoitaa plasmavolyymia lisäämällä.

Hyperkalemia

Seerumin kaliumpitoisuuden nousua on havaittu joillakin ACE:n estäjiä, myös ramipriilia, käyttäneillä potilailla. Munuaisten vajaatoiminta, diabetes mellitus tai kaliumia säästävien diureettien, kaliumvalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolojen samanaikainen käyttö, tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta nostavien lääkkeiden (esim. hepariini) käyttö voivat lisätä hyperkalemian riskiä. Jos yllämainittuja aineita kuitenkin käytetään samanaikaisesti ramipriilin kanssa, seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Diabetes

Diabeetikoiden, joita hoidetaan oraalilla diabeteslääkkeillä tai insuliinilla, verensokeritasoja tulisi seurata tarkasti ensimmäisen ACE-inhibiittorihoitokuukauden aikana (ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Litium

Litiumin ja ramipriilin yhteiskäyttöä ei yleensä suositella (ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Raskaus ja imetys

Ramipriilia ei tulisi käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Ramipriili on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. 4.3. Vasta-aiheet). Jos potilas tulee raskaaksi, ramipriilihoito tulee lopettaa niin pian kuin mahdollista (ks. 4.6. Raskaus ja imetys).

Ramipriilin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Lapset

Ramipriilin käytöstä lapsilla ei ole riittävästi tietoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumvalmisteet

ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliuminmenetystä. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumvalmisteet tai kaliumia sisältävät suolat saattavat merkittävästi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Jos kyseisten valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen todetun hypokalemian takia, niitä tulisi käyttää varoen ja tarkkailla säännöllisesti seerumin kaliumtasoa (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Tiatsidi ja loop-diureetit

Aikaisempi suuriannoksinen diureettihoito saattaa ramipriilihoitoa aloitettaessa johtaa plasmavolyymin pienentymiseen ja aiheuttaa hypotensiota (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Hypotensiota voidaan vähentää keskeyttämällä diureettihoito, plasmavolyymiä tai suolan saantia lisäämällä tai aloittamalla ramipriilihoito pienellä annoksella.

Muut verenpainetta alentavat aineet

Muiden verenpainetta alentavien aineiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä ramipriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien aineiden käyttö saattaa edelleen alentaa verenpainetta.

Litium

Seerumin litiumpitoisuuden palautuvaa nousua ja toksisia vaikutuksia on raportoitu käytettäessä litiumia ja ACE:n estäjiä samanaikaisesti. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa litiumin toksisuutta, ja suurentaa edelleen litiumin ja ACE:n estäjien yhteiskäytön aiheuttamaa toksisuutta. Ramipriilin käyttöä yhdessä litiumin kanssa ei suositella, mutta jos yhdistelmä koetaan välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta tulee seurata tarkasti (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykootit/anestesia-aineet/narkootiset aineet

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja antipsykoottien käyttö yhdessä ACE:n estäjien kanssa voi laskea verenpainetta edelleen (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Jatkuva tulehduskipulääkitys voi vähentää ACE:n estäjien antihypertensiivistä vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeiden ja ACE:n estäjien yhteisvaikutuksena on seerumin kaliumpitoisuuden nousu, joka saattaa johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen. Nämä muutokset ovat yleensä palautuvia. Harvoissa tapauksissa saattaa ilmetä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti potilailla joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, kuten vanhukset tai nestehukasta kärsivät potilaat.

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien samanaikainen käyttö diabeteslääkkeiden (insuliinit, oraaliset diabeteslääkkeet) kanssa voi alentaa veren glukoosipitoisuutta ja aiheuttaa hypoglykemiariskiä. Tämä yhteisvaikutus näytti esiintyvän erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Allopurinoli, prokainamidi, sytostaatit ja immunosuppressiiviset lääkkeet

Leukopenian riski on suurentunut, erityisesti jos ACE:n estäjiä käytetään suositusannoksia suurempina annoksina (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Trimetopriimi

Trimetopriimin (jolla on amiloridin kaltainen vaikutus distaalisisissa tubuluksissa) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ramipriilia ei tulisi käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Kun raskautta suunnitellaan tai kun se on todettu, tulisi siirtyä käyttämään jotain vaihtoehtoista hoitoa niin pian kuin mahdollista. Kontrolloituja tutkimuksia ACE:n estäjien vaikutuksista ei ole tehty ihmisillä, mutta tiedossa on joitakin tapauksia, joissa ramipriilia käytettiin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eikä sikiöillä ilmennyt sikiötoksisuudesta johtuneita epämuodostumia, kuten alla kuvataan.

Ramipriilin käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. 4.3. Vasta-aiheet).

Pitkittyneen ACE:n estäjien käytön toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana tiedetään aiheuttaneen toksisia vaikutuksia ihmisikiöille (munuaisten toiminnan heikentyminen, lapsiveden niukkuus, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneille (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia (ks. 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Jos sikiö on altistunut ramipriilille raskauden toiselta kolmannekselta alkaen, suositellaan munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimusta.

Vastasyntynyttä, joka on sikiöaikana altistunut ramipriilille, on tarkkailtava huolellisesti hypotension, oligurian ja hyperkalemian suhteen. Ramipriili läpäisee istukan. Sen poistaminen vastasyntyneen verenkierrosta peritoneaalidialyysiä käyttäen on ollut kliinisesti hyödyllistä. Teoriassa ramipriili voidaan poistaa myös verenvaihdon avulla.

Imetys

Ramipriilin erittymisestä äidinmaitoon ihmisellä ei ole tietoa. Ramipriili erittyy imettävien rottien maitoon. Ramipriilin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ramipril Actavis vaikuttaa vähän tai kohtalaisesti kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Tämä on huomioitava erityisesti hoidon alussa tai siirryttäessä toisesta valmisteesta ramipriiliin ja käytettäessä alkoholia ramipriilihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu käytettäessä ramipriilia tai muita ACE:n estäjiä. Luokitus: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$, sisältäen yksittäistapaukset).

Veri ja imukudos:

Harvinaiset: hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku.

Hyvin harvinaiset: luuydindepressio, anemia, trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), hemolyyttinen anemia, lymfadenopatia, autoimmuunisairaudet.

Nämä verenkuvan muutokset ilmenevät useimmiten potilailla joilla on munuaisten vajaatoimintaa ja potilailla, joilla on kollageenitauti kuten lupus erythematosus tai skleroderma ja käytettäessä samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa verenkuvaan (ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyvin harvinaiset: hypoglykemia

Hermosto ja psyykkiset haitat:

Yleiset: huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: mielialan vaihtelut, parestesia, pyörrytys, makuaistin muutokset, unihäiriöt

Harvinaiset: sekavuus

Sydän- ja verisuonisto:

Yleiset: ortostaattiset häiriöt (mukaan lukien hypotensio)

Melko harvinaiset: sydäninfarkti tai verisuonivaurio, mahdollisesti seurauksena liiallisesta hypotensiosta riskipotilailla (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), sydämen tykytys, takykardia, Raynaud'n oireyhtymä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleiset: yskä

Melko harvinaiset: hengenahdistus, nuha

Hyvin harvinaiset: bronkospasmit, sinuiitti, allerginen alveoliitti/eosinofiilinen pneumonia

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: ripuli, oksennukset

Melko harvinaiset: pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, anoreksia

Harvinaiset: suun kuivuminen

Hyvin harvinaiset: haimatulehdus, maksatulehdus-joko hepatosellulaarinen tai kolestaattinen, keltatauti, suoliston angioedeema, maksakirroosi.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinaiset: ihottuma, kutina

Harvinaiset: yliherkkyys/angioneuroottinen edeema: kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioneuroottista edeemaa on raportoitu harvoin (ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), nokkosihottuma, hiustenlähtö, psoriasis.

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

Oireyhtymästä, johon voi kuulua yksi tai useampia seuraavista oireista, on raportoitu: kuume, vaskuliitti, lihaskipu, nivelkipu/niveltulehdus, positiiviset tumavasta-aineet (ANA), kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi, ihottuma, valoyliherkkyys tai muu ihoreaktio.

Munuaiset ja virtsatie:

Yleiset: munuaishäiriöt

Harvinaiset: uremia, akuutti munuaisten vajaatoiminta

Hyvin harvinaiset: oliguria, anuria

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: impotenssi

Harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinaiset: väsymys, voimattomuus

Tutkimukset:

Melko harvinaiset: veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, maksaentsyymien nousu, hyperkalemia

Harvinaiset: seerumin bilirubiinin nousu, hyponatremia.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa voi esiintyä seuraavia oireita: vaikea hypotensio, sokki, bradykardia, elektrolyyttitasapainon häiriöt ja munuaisten vajaatoiminta. Hoito riippuu oireiden tyypistä ja vaikeusasteesta. Imeytymätön ramipriili voidaan yrittää poistaa esim. mahahuuhtelulla tai absorboivilla aineilla kuten aktiivihieillä tai natriumsulfaatilla.

Elintoimintoja tulee seurata huolellisesti ja tarvittaessa tukea niitä. Hypotensiossa voidaan antaa katekoliamiineja, ja tarvittaessa voidaan harkita angiotensiini II:n antoa, kuten myös neste- ja suolojen antoa. Bradykardia hoidetaan antamalla atropiinia. Tehostetun diureesin, virtsan pH:n muuttamisen, hemofiltration tai dialyysin tehosta ramipriilin eliminaation nopeuttamisessa ei ole kokemuksia.

Aina kun hemofiltratiota tai hemodialyysiä käytetään, tulee huomioida kohdassa 4.5.

”Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset” esitetyt tiedot.

Hemodialyysi ei yleensä ole tarpeen ellei sitä tarvita muista syistä, kuten munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät; ATC-koodi: C09AA05

Vaikutusmekanismi

Suun kautta annetun annoksen jälkeen ramipriili imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta ja hydrolysoituu sen jälkeen maksassa aktiiviseksi ramipriilaatiksi. Ramipriilaatti on pitkävaikutteinen angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjä. Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi katalysoi angiotensiini I:n muuttumista angiotensiini II:ksi. Ramipriilin anto laskee plasman angiotensiini II – pitoisuutta, nostaa plasman reniiniaktiivisuutta ja vähentää aldosteronin erittymistä.

Näin ollen ramipriili estää reniini-angiotensiini-aldosteroni –järjestelmää.

ACE on identtinen kininaasi II:n kanssa, joka on yksi bradykiniinia hajottavista entsyymeistä. On joitakin viitteitä siitä, että ACE-estäjät vaikuttavat myös kallikreiini-kiniini-prostaglandiini – järjestelmiin.

Ramipriilin hemodynaamisten ja verenpainetta alentavien vaikutusten mekanismeja ei tarkkaan tunneta. Oletetaan, että reniini-angiotensiini-aldosteroni –järjestelmän esto on tärkein tekijä verenpaineen laskussa.

Sekä verenkierrössä että kudoksissa kuten esim. verisuonten seinämissä oleva ACE voi vaikuttaa tässä prosessissa. Havaitut vaikutukset ovat ääreisverisuonien laajeneminen ja verisuonivastuksen väheneminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

- Kohonneessa verenpaineessa

Potilailla, joilla on kohonnut verenpaine, ramipriili laskee verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa. Verenpaineen lasku voidaan mitata 1-2 tunnin kuluessa lääkkeen annosta ja se on suurimmillaan 3-6 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Suositelluilla annoksilla verenpainetta alentava vaikutus kestää noin 24 tuntia. Tästä johtuen annostelu kerran päivässä on riittävä.

- Nefropatiassa

Potilailla, joilla on alkuvaiheen diabeettinen nefropatia, jolle on tyypillistä mikroalbuminuria (30-300 mg/24 h), ramipriili hidastaa albumiinin erittymisnopeutta. Potilailla, joilla on todettu ei-diabeettinen nefropatia, ramipriili hidastaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä ja näin siirtää dialyysin tai munuaissiirränäisen tarvetta näillä potilailla.

Potilailla, joilla on insuliinihoitoinen diabetes mellitus ja todettu diabeettinen nefropatia, ramipriili vähentää proteinuriaa.

Diabetespotilailla, joilla on lisäksi ainakin yksi riskitekijä (mikroalbuminurea, kohonnut verenpaine, kohonnut kokonaiskolesterolitaso/matala HDL-kolesterolitaso, tupakointi) ramipriili vähentää diabeteskomplikaatioita (todettua nefropatiaa tai laserhoidon tai dialyysin tarvetta).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ramipriili imeytyy nopeasti lääkkeen ottamisen jälkeen ja huippupitoisuus veressä saavutetaan tunnin kuluessa.

Imeytymisen jälkeen ramipriili muuttuu esteraasien vaikutuksesta nopeasti maksassa aktiiviseksi ramiprilaatiksi.

Vain ramiprilaatti on aktiivinen, ramipriilillä ei ole aktiivisuutta.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin merkittäviä yksilöiden välisiä vaihteluja farmakokineettisissä parametreissa.

Ramiprilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluttua tabletin otosta.

Virtsasta määritetyn radioaktiivisesti merkityn ramipriilin ja metaboliittien perusteella imeytyminen vaihtelee välillä 50-60 %. Ruualla ei ole vaikutusta ramipriilin imeytymiseen tai vaikutus on vähäinen.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutumisaste on ramipriilillä 73 % ja ramiprilaatilla 56 %.

Metabolia

Ramipriili metaboloituu lähes täysin ja erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Aktiivisen ramiprilaatin lisäksi löydettiin seuraavia metaboliitteja: ramipriilin diketopiperatsiiniesteriä ja happamuotoista diketopiperatsiinijohdosta ja konjugaatteja. Suppeassa eläinkokeessa näillä metaboliiteilla ei voitu osoittaa farmakologista aktiivisuutta.

Eliminaatio

5 mg:n ramipriilitabletin annostelun jälkeen ramipriilin munuaispuhdistuma oli 10-55 ml/min ja muu kuin munuaisten kautta tapahtuva puhdistuma noin 750 ml/min. Ramiprilaatilla nämä arvot olivat vastaavasti 70-120 ml/min ja noin 140 ml/min.

Ramiprilaatin eliminaatio tapahtuu vaiheittain.

Erittäin alhaisilla plasmapitoisuuksilla havaitaan pitkittynyt loppuvaihe, joka näyttää johtuvan ACE:hen sitoutuneesta ramiprilaatista.

Tämä loppuvaihe ei riipu annoksesta, mikä viittaa entsyymi-ramiprilaatti –sitoutumisen kyllästymiseen. Tästä loppuvaiheesta huolimatta vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 4 päivän kuluttua tavallisen kerran päivässä annostelun jälkeen.

Efekttiivinen puoliintumisaika useiden 5-10 mg annosten jälkeen laskettuna on 13-17 tuntia.

Pienemmillä annoksilla (1,25 – 2,5 mg) tämä aika on selvästi pidentynyt. ACE:hen sitoutuneen ramiprilaatin osuus on siksi suhteellisesti tärkeämpi pienemmillä pitoisuuksilla.

Erityisryhmät

Potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, ramipriilin muuttuminen ramiprilaatiksi on hidastunut, sillä esteraasi on aktiivinen suhteellisen lyhyen ajan. Tästä syystä ramipriilin plasmapitoisuus nousee selvästi. Tämä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävää.

Potilailla, joilla on munuaisten toiminta on heikentynyt, ramipriilin ja ramiprilaatin eliminaatio plasmasta ja erityis munuaisten kautta on hidastunut. Tästä syystä suositellaan, kumuloitumisen välttämiseksi, alentamaan annostusta suhteessa munuaisten vajaatoimintaan (ks. 4.2. Annostus ja antotapa).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa ramipriililla oli farmakologiseen ryhmäänsä liittyviä vaikutuksia, sillä suuret annokset aiheuttivat munuaistubulusten rappeumaa. Teratogeenista vaikutusta ei havaittu. Ramipriililla ei ole havaittu mutageenistä tai karsinogeenista vaikutusta.

ACE:n estäjien on havaittu aiheuttavan sikiötoksisia vaikutuksia (sikiövaurioita ja/tai sikiön kuolema) kun niitä on annettu toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Esigelatinoitu tärkkelys
Natriumstearyylifumaraatti
Keltainen rautaoksidi (2,5 ja 5 mg tabletit)
Punainen rautaoksidi (5 mg tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

1,25 mg:	18 kuukautta.
2,5 mg:	2 vuotta.
5 mg:	2 vuotta.
10 mg:	2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (Al/Al)

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1,25 mg:	19339
2,5 mg:	19340
5 mg:	19341
10 mg:	19342

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.5.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.4.2008