

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVANHALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	SANOFI-AVENTIS GMBH OSTERREICH SATURN Tower Leonard-Bernstein-Straße 10 A-1220 Vienna Itävalta	Tritace 1,25 mg-Tabletten Tritace 2,5 mg-Tabletten Tritace 5 mg-Tabletten Tritace 10 mg-Tabletten	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	HYPREN	1,25mg 2,5mg 5mg	Kapseli	Suun kautta
Itävalta	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Itävalta	HYPREN	10mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Belgia	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles Belgia	Tazko 5 mg, comprimés à libération prolongée	5 mg	depottabletti	Suun kautta
Belgia	Aventis Pharma S.A. Boulevard de la Plaine, 9 B-1050 Bruxelles Belgia	Tazko 2,5 mg, comprimés à libération prolongée	2,5 mg	depottabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia	Tritace 10	10 mg	Kapseli	Suun kautta
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgia	Ramace 1,25 mg Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Bulgaria	SANOFI-AVENTIS BULGARIA EODD Alexandar Stamboliyski blvd. 103 office building Sofia Tower, fl. 8, Sofia 1303 Bulgaria	Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	SANOFI-AVENTIS CYPRUS LTD 14 Charalambou Mouskou street 2015 – Nicosia Kypros	Triatec	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Tsekin tasavalta	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 2590/33c 16000 Praha 6 Tsekin tasavalta	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Tsekin tasavalta	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Höchst 65926 Frankfurt am Main Saksa	RAMIPRIL WINTHROP	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Kapseli	Suun kautta
Tanska	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hoersholm Tanska	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tanska	SANOFI-AVENTIS DENMARK A/S Slotsmarken 13 DK-2970 Hoersholm Tanska	Triatec	10 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Viro	SANOFI-AVENTIS ESTONIA OÜ Pärnu mnt. 139 E/2 11317 Tallinn Viro	Cardace	5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Viro	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Saksa	Cardace	2.5 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Suomi	Cardace	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Suomi	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Suomi	Cardace	10 mg	Kapseli	Suun kautta
Suomi	SANOFI-AVENTIS OY Huopalahdentie 24 00350 Helsinki Suomi	Ramipril medgenerics 1.25 mg tabletti Ramipril medgenerics 2.5 mg tabletti Ramipril medgenerics 5 mg tabletti Ramipril medgenerics 10 mg tabletti	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Ranska	Triatec 1.25 mg comprimé Triatec 2.5 mg comprimé sécable Triatec 5 mg comprimé sécable Triatec 10 mg comprimé sécable Triateckit, comprimé sécable Ramikit, comprimé sécable	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg / 5 mg / 10 mg 2.5 mg / 5 mg/	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
			10mg		
Ranska	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris Ranska	Triatec faible 1,25 mg, gélule Triatec 2.5 mg, gélule Triatec 5 mg, gélule	1.25 mg 2.5 mg 5 mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13, boulevard Romain Rolland F-75014 Paris Ranska	RAMIPRIL WINTHROP 1.25 MG RAMIPRIL WINTHROP 2.5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 5 MG, COMPRIME SECABLE RAMIPRIL WINTHROP 10 MG, COMPRIME SECABLE	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Saksa	Delix 2,5 mg Tabletten Delix 5 mg Tabletten Delix protect 10 mg Tabletten Delix HOPE 10 mg Tabletten Delix HOPE startset Delix protect startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Industriepark Hoechst D-65926 Frankfurt am Main Saksa	Ramipril protect 2,5 mg Tabletten Ramipril protect 5 mg Tabletten Ramipril protect 10 mg Tabletten Ramipril protect startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	WINTHROP ARZNEIMITTEL GmbH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Saksa	Ramilich 2.5 mg Tabletten Ramilich 5 mg Tabletten Ramilich 10 mg Tabletten Ramilich startset	2.5 mg 5 mg 10 mg 2.5 mg/ 5mg /10mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	WINTHROP ARZNEIMITTEL	RamiWin 2,5 mg Tabletten	2.5 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	GmbH Urmitzer Str. 5 56218 Mülheim-Kärlich Saksa	RamiWin 5 mg Tabletten RamiWin 10 mg Tabletten	5 mg 10 mg		
Saksa	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Saksa	Delix 1,25 mg Tabletten	1.25 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH 65926 Frankfurt am Main Saksa	Delix 1,25 mg Kapseln Delix P 2,5 mg Kapseln Delix P 5 mg Kapseln Delix P 10 mg Kapseln	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Saksa	Vesdil 1,25 mg Kapseln Vesdil 2,5 mg kapseln Vesdil 5 mg Kapseln	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Saksa	Vesdil 1,25 mg Tabletten Vesdil 2,5 mg Tabletten Vesdil N 2,5 mg Tabletten Vedil 5 mg Tabletten Vesdil N 5 mg Tabletten Vesdil protect 10 mg Tabletten	1,25 mg 2,5 mg 2,5 mg 5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Kreikka	SANOFI-AVENTIS AEBE 348, Syngrou Av. - Building A 176 74 Kallithea Kreikka	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Unkari	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Unkari	Tritace mite 1.25 mg tablet Tritace 2.5 mg tablet Tritace 5 mg tablet Tritace 10 mg tablet	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Unkari	SANOFI-AVENTIS PRIVATE CO	Ramipril prevent 1.25 mg tablet	1.25 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	LTD H-1045 Budapest Tó u. 1.-5. Unkari	Ramipril prevent 2.5 mg tablet Ramipril prevent 5 mg tablet Ramipril prevent 10 mg tablet	2.5 mg 5 mg 10 mg		
Unkari	Zentiva HU Kft Népfürdő u.22 1138 Budapest Unkari	Ramipril - Zentiva 1.25mg Ramipril - Zentiva 2.5mg Ramipril - Zentiva 5mg Ramipril - Zentiva 10mg	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Islanti	-				
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti	Tritace 1.25mg tablets Tritace 2.5mg tablets Tritace 5mg tablets Tritace 10mg tablets	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanti	Tritace 1.25mg capsules Tritace 2.5mg capsules Tritace 5mg capsules Tritace 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Kapseli	Suun kautta
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanti	Loavel 1.25mg Loavel 2.5mg Loavel 5mg Loavel 10mg	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanti	Loavel 1.25mg capsules Loavel 2.5mg capsules Loavel 5mg capsules Loavel 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Kapseli	Suun kautta
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanti	Ramipril 1.25mg tablets Ramipril 2.5mg tablets Ramipril 5mg tablets Ramipril 10mg tablets	1.25mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Irlanti	sanofi-aventis Ireland Ltd. Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanti	Ramipril 1.25mg capsules Ramipril 2.5mg capsules Ramipril 5mg capsules Ramipril 10mg capsules	1.25 mg 2.5 mg 5. mg 10 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	SANOFI-AVENTIS SPA Viale Bodio, 37/b 20158 Milano Italia	Triatec 1,25 Triatec Triatec 5 Triatec Ramipril sanofi-aventis	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via Francesco Sforza 20080 Basiglio (MI) Italia	Unipril 1,25 mg compresse Unipril 2,5 mg compresse Unipril 5 mg compresse Unipril 10 mg compresse	1.25mg 2.5mg 5mg 10mg	Tabletti	Suun kautta
Italia	Polifarma S.p.A. Viale Dell' Arte, 69 I – 00144 Roma Italia	Quark Quark Quark Quark	1.25mg 2.5mg 5mg 10mg	Tabletti	Suun kautta
Latvia	sanofi-aventis Latvia SIA Kr.Valdemara 33-8 LV1010 - Riga Latvia	Cardace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Liettua	UAB SANOFI-AVENTIS LIETUVA A. Juozapavičiaus g. 6/2 LT-09310 Vilnius Liettua	Cardace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	SANOFI-AVENTIS BELGIUM Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia	Tritace 1,25 mg, comprimés Tritace 2,5 mg, comprimés Tritace 5 mg, comprimés Tritace 10 mg, comprimés	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	SANOFI-AVENTIS BELGIUM	Tritace	10 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Culliganlaan 1C B-1831 Diegem Belgia				
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgia	Ramace 1,25 mg Ramace 2,5 mg Ramace 5 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg	Tabletti	Suun kautta
Malta	-				
Alankomaat	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Alankomaat P.O. Box 2043 NL-2800 BD Gouda Alankomaat	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Alankomaat	SANOFI-AVENTIS NETHERLANDS B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E) NL-2803 PE Gouda Alankomaat	Tritace 1.25 Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Kapseli	Suun kautta
Norja	SANOFI-AVENTIS NORGE AS Strandveien 15 P.O.Box 133 NO-1325 Lysaker Norja	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	SANOFI-AVENTIS NORGE AS Strandveien 15 P.O.Box 133	Triatec	10 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	NO-1325 Lysaker Norja				
Norja	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13 Boulevard Romain Rolland F-75159 Paris, Cedex 14 Ranska	Ramipril winthrop	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Puola	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH D-65926 Frankfurt am Main Saksa	Tritace 2.5 Tritace 5 Tritace 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugali	Triatec	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Sanofi-Aventis Produtos Farmacêuticos, s.a. Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 - 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugali	Triatec	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Kapseli	Suun kautta
Romania	AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstraße 50 65926 Frankfurt am Main Saksa	Tritace	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Romania	SC ZENTIVA S.A. Bulevardul Theodor Pallady, nr. 50, sector 3 Bucuresti Romania	Zenra 2.5 Zenra 5 Zenra 10	2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakia	SANOFI-AVENTIS SLOVAKIA s.r.o. Žilinská 7-9 81105 Bratislava Slovakia	Tritace	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Slovenia	SANOFI-AVENTIS D.O.O. Dunajska cesta 119 1000 Ljubljana Slovenia	Tritace 1,25 mg tablete Tritace 2,5 mg tablete Tritace 5 mg tablete Tritace 10 mg tablete Tritace Startset	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Espanja	SANOFI-AVENTIS S.A. Josep Pla 2 08019 Barcelona Espanja	Acovil	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	sanofi-aventis AB Box 14142 167 14 Bromma Ruotsi	Triatec Triatec H.O.P Triatec Start	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg 2,5 mg/5 mg/10 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	WINTHROP MEDICAMENTS 1-13, Boulevard Romain Roland F-75014 Paris Ranska	Ramipril winthrop	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Ruotsi	Pramace	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg Start pack (1,25 +	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
			2,5 +5 mg)		
Ruotsi	AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Ruotsi	Pramace	10 mg	Kapseli	Suun kautta
Iso-Britannia	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia	Tritace 1.25 mg tablets Tritace 2.5 mg tablets Tritace 5 mg Tablets Tritace 10 mg tablets	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	HOECHST MARION ROUSSEL LTD. Denham Uxbridge UB9 5HP Trading as: Aventis Pharma 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Or Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia	Tritace 1.25 mg Tritace 2.5 mg Tritace 5 mg Tritace 10 mg	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>EU/ETA-Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia	Tritace Titration Pack	2.5mg /5mg/10mg	Tabletti	Suun kautta
Iso-Britannia	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia	Tritace titration pack	2.5 mg 5.0 mg 10 mg	Kapseli	Suun kautta
Iso-Britannia	AVENTIS PHARMA LTD 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Trading as: Sanofi-aventis	Tritace Tablet Titration Pack	2.5mg 5.0mg 10mg	Tabletti	Suun kautta

<u>EU/ETA- Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvanhaltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	One Onslow Street Guildford Surrey GU1 4YS Iso-Britannia				

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ TRITACE JA SEN LIITÄNNÄISNIMIÄ (KATSO LIITE 1)

Tritace sisältää ramipriiliä, toisen polven angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjää (ACE:n estäjä), joka ei sisällä sulfhydryyliryhmää. Tritace oli mukana keskinäisen tunnistamisen ja hajautetun menettelyn koordinaatioryhmän (CMD(h)) laatimalla valmisteyhtenvetojen harmonisointilistalla, joka perustuu direktiivin 2001/83/EC 30 artiklan 2 kohtaan sellaisena kuin se on muutettuna, sillä yllä mainitun lääkevalmisteen valmisteyhtenvedot eivät ole yhteneviä kaikissa EU:n jäsenmaissa, Islannissa ja Norjassa.

Kriittinen arviointi

EMA:n lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut joukon alueita, joilla on epäyhtenevääsyyttä Tritacen tuotetiedoissa, ja muutetut tuotetiedot vahvistettiin. Tärkeimmät harmonisoitavat alueet olivat: valmisteyhtenvedon kohdat 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.6.

4.1 Käyttöaiheet

Nykyinen ramipriilin käyttöaihe hypertension hoidossa vaihtelee eri EU-maissa. CHMP vahvisti seuraavan harmonisoidun käyttöaiheen: *“Hypertension hoito”*.

Sydämen vajaatoimintaa koskevaksi käyttöaiheeksi myyntiluvan haltija ehdotti sanamuotoa: *“Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoito”*. Ottaen huomioon aiemmat enalapriilin, perindopriilin ja lisinopriilin lausuntokäsittelyt CHMP vahvisti seuraavan harmonisoidun käyttöaiheen: *“Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito”*.

HOPE-tutkimuksen tulokset puoltavat sydän- ja verisuonitautien ehkäisyä käyttöaiheena. Eri tutkimuksista saatujen tulosten välillä on kuitenkin eroja (HOPE, EUROPA, PEACE ja PART 2). Esittelijät suosittelevat sanamuotoon 55 vuoden alaikärajaa koskevaa muutosta. Yhden sekundaarisen lopputapahtuman (mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus) sisällyttämistä valikoidusti ei suositella. CHMP vahvisti seuraavan sanamuodon:

”Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy: sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentäminen potilailla, joilla on: i) selvästi havaittava aterotromboottinen sydän- ja verisuonisairaus (todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus tai ääreisverisuoniston sairaus) tai ii) diabetes, johon liittyy ainakin yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä”.

Eniten erimielisyyttä herätti munuaisten suojausta koskeva käyttöaihe. Johtopäätöksensä CHMP hyväksyi seuraavan käyttöaiheen: *”Munuaistaudin hoito*

- *Alkava glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, johon liittyy mikroalbuminuria*

- *Havaittava glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, johon liittyy proteinuria, ainakin yhden sydän- ja verisuonitautien riskitekijän omaavilla potilailla*

- *Havaittava glomerulaarinen ei-diabeettinen nefropatia, johon liittyy makroproteinuria $\geq 3\text{g/vrk}$ ”*

Myyntiluvan haltijan ehdottama käyttöaihe *“Sekundääripreventio sydäninfarktin sairastaneilla potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta”* on ollut oikeutettu Acute Infarction Ramipril Efficacy Study (AIRE) -tutkimuksen perusteella.

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot CHMP vahvisti seuraavan käyttöaiheen:

“Sekundääripreventio akuutin sydäninfarktin jälkeen: akuutin sydäninfarktin aiheuttaman kuolleisuuden vähentäminen potilailla, joilla on kliinisesti oireista sydämen vajaatoimintaa, kun hoito on aloitettu >48 tunnin kuluttua akuutin sydäninfarktin jälkeen.”

4.2 Annostus ja antotapa

Hypertensio

Annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilasprofiiliin (ks. kohta 4.4) ja verenpaine seurannan perusteella.

Tritacea ja sen liitännäisnimiä voidaan käyttää joko yksin tai yhdessä muihin verenpainetta alentavien lääkkeiden luokkiin kuuluvien lääkevalmisteiden kanssa.

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy

Myyntiluvan haltija ehdotti seuraavaa sanamuotoa kansainvälisen ohjeistuksen perusteella: “Tritacen vuorokausiannoksen lisäämisen sijasta yli 5 milligrammaan voidaan harkita hoidon tehostamista toisella lääkevalmisteella, esimerkiksi diureetilla tai kalsiumsalpaajalla”. CHMP oli yhtä mieltä siitä, että viimeksi mainitun lauseen oikeellisuus on kyseenalainen ja ettei asiaa koskevaa materiaalia ollut toimitettu, ja siksi CHMP poisti tämän kommentin.

Annostuksen noston aikaväli kahdesta neljään viikkoon näyttää asianmukaiselta yksilökohtaisen vaihtelun perusteella.

CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon:

“Annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilasprofiilin (ks. kohta 4.4) ja verenpaine seurannan perusteella. Tritacea ja sen liitännäisnimiä voidaan käyttää joko yksin tai yhdessä muihin verenpainetta alentavien lääkkeiden luokkiin kuuluvien lääkevalmisteiden kanssa”.

Munuaistaudin hoito

CHMP oli samaa mieltä siitä, että potilailla, joilla on diabetes ja mikroalbumuria, suositeltu Tritacen vuorokausiannos hoidon alussa on 1,25 mg kerran päivässä. Diabetespotilailla, joilla on vähintään yksi sydän- ja verisuonitaudin riskitekijä, aloitusannoksen tulisi olla 2,5 mg kerran päivässä. Potilaille, joilla on ei-diabeettinen nefropatia, johon liittyy makroproteinuria $\geq 3\text{g/vrk}$, Tritacen aloitusannokseksi suositellaan 1,25 mg kerran päivässä.

Oireinen sydämen vajaatoiminta

Kaikissa maissa, joissa oireinen sydämen vajaatoiminta on hyväksytty käyttöaiheeksi, suositeltu aloitusannos on 0,25 mg/vrk ja suurin sallittu vuorokausiannos on 10 mg. Useimmissa maissa annos kaksinkertaistetaan 1-2 viikon välein, paitsi Unkarissa, jossa lisäysväli on 2-3 viikkoa.

Ehdotukset ovat hyväksyttäviä joidenkin muutosten jälkeen. Johtopäätöksensä CHMP vahvisti seuraavan sanamuodon:

“Potilailla, joiden tila on vakaantunut diureettihoidon tuloksena, Tritacen ja sen liitännäisnimien suositeltu aloitusannos on 1,25 mg/vrk, ja annostus tulee sovittaa kaksinkertaistamalla annos 1-2 viikon välein siten, että maksimiannos on korkeintaan 10 mg/vrk. Lääke annostellaan mieluiten kahtena annoksena vuorokaudessa”.

Sekundääripreventio akuutin sydäninfarktin jälkeen

Kaikissa maissa, joissa sydäninfarktin jälkihoito on hyväksytty käyttöaiheeksi, suositeltu aloitusannos on 2,5 mg kahdesti päivässä. Kuudessa maassa aloitusannos on kuitenkin 1,25 mg – 2,5 mg kahdesti päivässä. Suurin sallittu vuorokausiannos on 10 mg. Annoksen sovitusskeleett ja tavoiteannos perustuvat AIRE-tutkimuksen tuloksiin. Myyntiluvan haltija tukeutuu kansainvälisten suositusten korkeatasoiseen näyttöön ACE:n estäjien käytöstä ensimmäisten 24 tunnin kuluessa akuutin sydäninfarktin tapahtumisesta. Tämän perusteella hoito tulisi aloittaa 24 tunnin kuluessa infarktista alimmalla annoksella 1,25 mg/vrk (sama kuin sydämen vajaatoiminnan yhteydessä käytettävä ensimmäinen annos) edellyttäen, että potilaan hemodynaaminen tilanne on vakaa. Myyntiluvan haltija ehdottaa lisinopriilille aiemmin hyväksyttyä sanamuotoa.

Koska asian tueksi ei ollut sydäninfarktin jälkihoitoa koskevaa tietoa 24 tunnin aikaväliltä, CHMP hyväksyi seuraavan sanamuodon:

“Sydäninfarktipotilaalla, jonka tila on kliinisesti ja hemodynaamisesti vakaa 48 tuntia infarktin jälkeen, aloitusannos on 2,5 mg kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Ellei 2,5 mg:n aloitusannos ole siedetty, 1,25 mg:n annos kahdesti päivässä tulisi antaa kahden päivän ajan ennen kuin annosta nostetaan 2,5 mg:aan ja 5 mg:aan kahdesti päivässä. Ellei annosta voida nostaa 2,5 mg:aan kahdesti päivässä, hoito tulisi lopettaa”

(Ks. valmisteyhteenvedosta annossovitusta ja ylläpitoa koskeva kohta)

4.3 Vasta-aiheet

Yhdessä tai useammassa paikallisista valmisteyhteenvedoista on vasta-aiheita. Lyhyesti sanottuna raskaus ja imetys -kohta tulisi muuttaa lääketurvatyöryhmän ACE:n estäjien käyttöä koskevien suositusten mukaisesti.

Seuraavat asiat tulisi lisätä vasta-aiheet-kohtaan:

Ramipriiliä ei tule käyttää potilailla, joilla on alhainen verenpaine tai joiden hemodynaaminen tila on epävakaa

CHMP vahvisti seuraavan sanamuodon vasta-aiheet-kohtaan:

- *“Yliherkkyys ramipriilille, jollekin valmisteeseen täyteaineelle tai mille tahansa muulle ACE:n estäjälle (ks. kohta 6.1)*
- *Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema*
- *Ulkoisesti annettavat hoidot, joiden yhteydessä veri voi joutua kosketuksiin negatiivisen varauksen omaavien pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)*
- *Merkittävä munuaisvaltimon ahtauma bilateraalisesti tai ainoassa toimivassa munuaisessa*
- *Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)”*

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

CHMP vahvisti tämän kohdan toteuttamiseen seuraavan sanamuodon:

- *“Munuaisten vajaatoiminta: varoitusta tulisi laajentaa kattamaan munuaisten vajaatoiminnan lisäksi myös hoidon jälkeinen munuaisten vajaatoiminnan riski, riskitekijät ja hoidon nopea lopettamistarve.*
- *Agranulosytoosi: varoitusta tulisi laajentaa kattamaan luuydinloma ja muut vereen kohdistuvat vaikutukset.*
- *Hypotensiota ja munuaisten vajaatoimintaa ilmeni akuutin sydäninfarktin jälkeen useammin ramipriiliä kuin lumelääkettä käyttäneillä AIRE-tutkimuksen kohdepopulaatiossa.*
- *Tilapäinen tai pitkittynyt sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta*
- *Munuaisten toiminnan seuranta*
- *ACE:n estäjien on raportoitu aiheuttaneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa, itsepintaista ja lakkaa, kun hoito keskeytetään. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on huomioitava yskän erotusdiagnostiikassa”.*

4.6 Raskaus ja imetys

CHMP suosittelee, että vasta-aiheena olisi ainoastaan raskauden toinen ja kolmas kolmannes lääketurvatyöryhmän (PhVWP) ACE:n estäjien raskaudenaikaista käyttöä koskevan sanamuodon mukaisesti. Yhtiö kuitenkin kyseenalaisti tämän näkemyksen ja ehdotti vasta-aihetta koko raskauden ajalle ramipriilin raskausrekisterin tietojen pohjalta.

Lääketurvatyöryhmän hyväksymässä varoituslausekkeessa ei rohkaista eikä ehdoteta ACE:n estäjien käyttöä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Päinvastoin, heti kun raskaus on todettu, lääkärin tulee lopettaa ACE:n estäjien käyttö ja tarvittaessa korvata se muulla verenpainetta alentavalla lääkeaineella mahdollisimman pian. Tällä vaihdetulla tekstimuodolla varmistetaan, että teksti ei kehoita välittömään keinotekoiseen raskauden keskeytykseen, johon ei ole aihetta tähän asti kertyneen kliinisen kokemuksen perusteella.

Johtopäätöksissään CHMP vahvisti harmonisoidun sanamuodon lääketurvatyöryhmän (PhVWP) ACE:n estäjien raskaudenaikaista käyttöä koskevan sanamuodon mukaisesti. Yhteenvedona, CHMP vahvisti lääketurvatyöryhmän suositusten mukaisen harmonisoidun sanamuodon.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyyntö koski valmisteyhteenvetojen, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen harmonisointia,

- myyntiluvan haltijoiden ehdottamien valmisteyhteenvetojen, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen yhteenvedot on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komitean sisäisten keskustelujen perusteella,

CHMP on suositellut myyntiluvan/-lupien muokkaamista, jota varten Tritacen ja sen liitännäisnimien (katso Liite I) valmisteyhteenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg kovat kapselit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[Täydennetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Kapseli, kova

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertension hoito
- Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy: sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentäminen potilailla, joilla on:
 - o ilmennyt aterotromboottinen, sydän- ja verisuonisairaus (aikaisempi sepelvaltimosairaus tai aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai
 - o diabetes ja vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
- Munuaistaudin hoito:
 - o alkava glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa mikroalbuminuria
 - o ilmennyt glomerulaarinen diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria, kun potilaalla on vähintään yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (ks. kohta 5.1)
 - o ilmaantunut glomerulaarinen ei-diabeettinen nefropatia, jonka oireena on todettavissa makroproteinuria ≥ 3 g/24h (ks. kohta 5.1)
- Oireilevan sydämen vajaatoiminnan hoito
- Ennusteen parantaminen sydäninfarktin jälkeen: akuutissa vaiheessa kuolleisuuden vähentäminen, kun potilaalla sydäninfarktin jälkeen on klinisiä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta; hoidon aloitus > 48 tuntia akuutin sydäninfarktin jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

TRITACE suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan.

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

TRITACE niellään nesteen kanssa. Sitä ei saa pureskella tai murskata.

Aikuiset

Diureettihoitoa saavat potilaat

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

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

Verenpaine

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

Aloituserannos

TRITACE 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 verenpainetasoon saavuttamiseksi vähitellen; suurin sallittu annos on 10 mg TRITACEa vuorokaudessa. Yleensä annos otetaan kerran vuorokaudessa.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

Aloituserannos

Suosittelu aloituserannos on 2,5 mg TRITACEa 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 TRITACEa kerran vuorokaudessa.

Ks. myös myös diureettia saavien potilaiden annostus edeltä.

Munuaistaudin hoito

Diabetespotilaat, joilla on mikroalbuminuria

Aloituserannos

Suosittelu aloituserannos on 1,25 mg TRITACEa 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 TRITACEa 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 TRITACEa 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 TRITACEa 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

TRITACE-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
- hemodialyysia 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 TRITACE-hoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja maksimi vuorokausiannos on 2,5 mg.

Iäkkäät potilaat

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

Lapset

TRITACEn 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 entsyymien) 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 ahtaus munuaisvaltimoissa bilateraalisesti, tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtaus
- 2. tai 3. raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Ramipriilia ei saa antaa potilaalle, joka on hypotensiivinen tai jonka verenkierron tila on labiili

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityispopulaatioryhmät

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

o *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 ahtaus)
- jos potilaalla on unilateraalinen ahtaus 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 sydäinfarkin jälkeen*

- *Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskeämien vaara akuutissa hypotensiossa*
Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

o *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 seurantaa 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 TRITACE-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 TRITACElla (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. TRITACE-hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava ennen siedätyshoidon aloitusta.

Hyperkalemia

Hyperkalemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien TRITACElla. Hyperkalemian suhteen riskiryhmään kuuluvat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jotka ovat iäkkäitä (> 70-vuotiaita), joilla on hoitamaton diabetes tai potilaat, jotka käyttävät kaliumsuoloja, kaliumia säästäviä diureetteja tai muita lääkeaineita, jotka nostavat 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 trombositopeniaa ja anemiaa on todettu harvoin ja myös luuydinsuppressiota on raportoitu. Verenkuva 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 verenkuva (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 TRITACEn 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: TRITACEn 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

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

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Osa haittavaikutuksista (esim. verenpaineen lasku ja siitä seuraavat oireet, kuten huimaus) voivat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erittäin tärkeitä (kuten autolla ajo tai koneiden käyttäminen). Tämä on mahdollista erityisesti hoidon alussa tai lääkevaihdon yhteydessä. Ensimmäisen annoksen tai sitä seuraavien annoksen nostamisen jälkeen ei suositella autolla ajoa tai koneiden käyttöä useaan tuntiin.

4.8 Haittavaikutukset

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.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<i>Sydän</i>		Sydänlihaksen iskemia mukaan			

		lukien angina pectoris tai sydäninfarkti, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus			
<u>Veri ja imukudos</u>		Eosinofilia	Valkosolujen vähyys (mukaanlukien neutropenia tai agranulosytoosi), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys		Luuydin-depressio, pansytopenia, hemolyytinen anemia
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, heitehuimaus	Kiertohuimaus, tuntoharha, makuaistin puute, makuhäiriö	Vapina, tasapainohäiriö		Aivojen iskemia mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psykomotooristen taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha
<u>Silmät</u>		Näköhäiriöt mukaanlukien näön hämärtäminen	Sidekalvo-tulehdus		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>			Heikentynyt kuulo, tinnitus		
<u>Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskiontelo-tulehdus, hengenahdistus	Bronkospasmi mukaan lukien pahentunut astma, nenän tukkoisuus			
<u>Ruuansulatus-elimistö</u>	Ruuansulatuskanavan tulehdus-reaktiot, ruuansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Haimatulehdus (ACE:n estäjille on raportoitu joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut mukaan lukien gastriitti, ummetus, kuiva suu	Glossiitti		Aftainen suutulehdus
<u>Munuaiset ja</u>		Munuaistoiminnan			

<u>virtsatiet</u>		heikentyminen mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, olemassa olevan proteïnurian paheneminen, lisääntynyt verivirtsaisuus, seerumin kreatiniini- pitoisuuksien nousu			
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	Ihottuma, erityisesti makulopapulaarinen	Angioedeema; Hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liihakihkoilu	Hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen	Valo- yliherkkyys	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasiksen paheneminen, psoriasi- forminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, alopecia
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	Lihaskouristukset, lihaskipu	Nivelkipu			
<u>Aineenvai- hdunta ja ravitsemus</u>	Veren kaliumpitoisuuden nousu	Anoreksia, ruokahalun väheneminen			Veren natrium- pitoisuuden lasku
<u>Verisuonisto</u>	Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen	Punastelu	Verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, vaskuliitti		Raynaud'in oireyhtymä
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Rintakipu, väsymys	Kuume	Voimattomuus		
<u>Immuuni- järjestelmä</u>					Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, tumavasta- aineiden kasvu

<u>Maksa ja sappi</u>		Maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu	Kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan)
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>		Ohimenevä erektioimpotenssi, libidon väheneminen			Gynekomastia
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus	Sekavuustila		Keskittymiskyvyn häiriöt

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ramiprilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, estää dipeptidyylikarboksypeptidaasi 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, ramiprilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähäreuniäisen 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/munuaisien 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 mikroalbuminuria, 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 primarisina päätetapahtumina, että yhdistetysti arvioituna.

HOPE-tutkimus: Päätulokset

	Ramipriili	Lume- lääke	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
<i>Sydäninfarkti</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Kardiovaskulaari kuolema</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Aivohalvaus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Sekundaariset päätetapahtumat				
<i>Kuolema mistä tahansa syystä</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Revaskularisaation tarve</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Sairaalahoito epästabiliin anginan vuoksi</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Diabetekseen liittyvät komplikaatiot</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

MICRO-HOPE -tutkimuksessa, joka oli ennalta määrätty HOPE-tutkimuksen alatutkimus, potilaiden aiempaan lääkitykseen lisättiin joko ramipriili 10 mg tai plasebo ja tutkittiin lisälääkityksen vaikutusta 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 dialyysihoitoa tai munuaissiirännäistä) 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 ramiprilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramiprilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramiprilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla plasmapitoisuuksilla on hidastunut.

Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen, ramiprilaattipitoisuuksien puoliintumisaika oli 13 - 17 tuntia 5 - 10 mg annoksille ja pidempi pienemmille 1,25 - 2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramiprilaattia sitovan entsyymin kapasiteetin saturaatioon. Yhden suun kautta otetun ramipriilikerta-annoksen jälkeen ramipriilia tai sen metaboliitteja ei voitu todeta rintamaidosta. Useampien annosten vaikutusta ei kuitenkaan tunneta.

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

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

[Täydennetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täydennetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[Täydennetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täydennetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[Täydennetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täydennetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täydennetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täydennetään kansallisesti]

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg kovat kapselit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

ramipriili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[Täydennetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[Täydennetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Kapseli, kova

[Täydennetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

[Täydennetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täydennetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[Täydennetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täydennetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täydennetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg kovat kapselit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

ramipriili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg tabletit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 1,25 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 2,5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 5 mg kovat kapselit

TRITACE ja muut mahdolliset nimet (ks. Liite I) 10 mg kovat kapselit

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

ramipriili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä TRITACE on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat TRITACEa
3. Miten TRITACEa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TRITACEn säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TRITACE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

TRITACE sisältää lääkeainetta nimeltä ramipriili. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä ACE:n estäjät (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät).

Miten TRITACE vaikuttaa:

- Vähentää elimistösi tuottamia aineita, jotka voivat nostaa verenpainettasi.
- Rentouttaa ja laajentaa verisuoniasi.
- Helpottaa sydämesi pumppaustyötä eli verenkierron ylläpitäminen elimistössäsi helpottuu.

TRITACEa voidaan käyttää

- Korkean verenpaineen (hypertension) hoitoon
- Pienentämään sydänkohtauksen tai aivohalvauksen riskiä
- Pienentämään munuaisongelmien riskiä tai hidastamaan niiden pahenemista (riippumatta siitä onko sinulla diabetes vai ei)
- Sydämen hoitoon, kun se ei jaksakaan pumpata riittävästi verta elimistöösi (sydämen vajaatoiminta)
- Hoitona sydänkohtauksen (sydäninfarktin) jälkeen, kun siihen on liittynyt sydämen vajaatoiminta.

2. ENNEN KUIN OTAT TRITACEa

Älä ota TRITACEa

- jos olet allerginen (yliherkkä) ramipriilille, jollekin muulle ACE:n estäjälle tai TRITACEn jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.

Allergisen reaktion merkkejä voivat olla ihottuma, nielemis- ja hengitysongelmat, huulten, kasvojen, kurkun ja kielen turpoaminen.

- jos sinulla on joskus ollut vakava allerginen reaktio nimeltä ”angioedeema”. Oireisiin kuuluu kutina, nokkosrokko (urtikaria), punaiset läiskät käsissä, jaloissa ja kurkussa, kurkun ja kielen turpoaminen, silmien ympärystän ja huulien turpoaminen, hengitys- ja nielemisvaikeudet.
- jos saat dialyysihoitoa tai jotain muuta kehon ulkoista hoitoa veren suodattamiseksi. Voi olla, ettei TRITACE sovi sinulle riippuen käytetystä laitteesta.
- jos sinulla on munuaisongelma, jossa verenvirtaus munuaisiin on vähentynyt (munuaisvaltimoiden ahtauma)
- 6 viimeisen raskauskuukauden aikana (ks. kohta ”Raskaus ja imetys” alla)
- jos verenpaineesi on epätavallisen matala tai hyvin vaihteleva. Lääkärisi arvioi tämän.

Älä ota TRITACEa, jos jokin yllä mainituista kohdista sopii sinuun. Jos olet epävarma, keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin aloitat TRITACEn.

Ole erityisen varovainen TRITACEn suhteen

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen lääkkeen ottamista:

- jos sinulla on sydän-, maksa- tai munuaisongelmia
- jos olet menettänyt paljon suoloja tai nestettä elimistöstäsi (huonovointisuuden (oksentelun), ripulin, tavallista runsaamman hikoilun, vähäsuolaisen dieetin, diureettien (nesteenpoistotablettien) pitkäaikaisen käytön vuoksi tai olet ollut dialyysihoidossa)
- jos aiot mennä hoitoon lievittääksesi allergiaasi mehiläisten tai ampiaisten pistoille (siedätyshoito)
- jos sinulle aiotaan antaa nukutus- tai puudutusaineita. Näitä voidaan antaa leikkauksen tai hammashoidon yhteydessä. Voi olla, että sinun täytyy keskeyttää TRITACE-hoito yksi päivä ennen; kysy lääkäriltäsi neuvoa.
- jos sinulla on suuri veren kaliumpitoisuus (näkyä verikokeissa)
- jos sinulla on verisuonten kollageenisairaus kuten skleroderma tai systeeminen lupus erythematosus.
- Kerro lääkärille, jos epäilet olevasi raskaana (tai että voit tulla raskaaksi). TRITACEn käyttöä ei suositella 1. raskauskolmanneksen aikana ja se voi aiheuttaa vauvallesi vakavia haittoja 3. raskauskuukauden jälkeen, ks. kohta ”Raskaus ja imetys”.

Lapset

TRITACEa ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska käyttökokemusta lääkkeestä tälle ikäryhmälle ei ole.

Jos jokin yllä mainituista kohdista sopii sinuun (tai olet epävarma), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin alat ottaa TRITACEa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (mukaan lukien luontaistuotevalmisteet), koska TRITACE voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaa. Myös muut lääkkeet voivat muuttaa TRITACEn vaikutustapaa.

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä. Ne voivat vähentää TRITACEn vaikutusta:

- Kivun ja tulehduksen lievittämiseen käytettyjä lääkkeitä (tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja), kuten ibuprofeenia, indometasiinia tai aspiriinia)
- Matalan verenpaineen, sokin, sydämen vajaatoiminnan, astman tai allergian hoitoon käytettyjä lääkkeitä, kuten efedriiniä, noradrenaliinia tai adrenaliinia. Lääkärisi on mitattava verenpaineesi.

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä. Ne lisäävät haittavaikutusten mahdollisuutta, jos otat niitä yhdessä TRITACEn kanssa:

- Kivun ja tulehduksen lievittämiseen käytetyt lääkkeet (tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), kuten ibuprofeeni, indometasiini tai aspiriini)
- Syövän hoitoon käytetyt lääkkeet (kemoterapia)

- Elimistön hylkimisreaktion estämiseksi elinsiirron jälkeen käytetyt lääkkeet, kuten siklosporiini
- Diureetit (nesteenpoistolääkkeet), kuten furosemiidi
- Lääkkeet, jotka voivat lisätä veresi kaliumpitoisuutta, kuten spironolaktoni, triamtereeni, amiloridi, kaliumsuolat ja hepariini (veren ohentamiseen)
- Steroideihin kuuluvat tulehduksiin käytettävät lääkkeet, kuten prednisoloni
- Allopurinoli (käytetään veren virtsahapon määrän vähentämiseksi)
- Prokainamidi (sydämen rytmiongelmiin).

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä. TRITACE voi muuttaa niiden vaikutusta:

- Diabeteksen hoitoon käytetyt lääkkeet, kuten suun kautta otettavat sokerilääkkeet tai insuliini. TRITACE voi madaltaa verensokeriasi. Seuraa verensokeria tarkasti käyttäessäsi TRITACEa.
- Litium (mielenterveysongelmiin). TRITACE voi lisätä litiumin määrää veressä. Lääkärisi on seurattava tarkkaan litiumin määrää veressäsi.

Jos jokin yllä mainituista kohdista sopii sinuun (tai olet epävarma), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin alat ottaa TRITACEa.

TRITACEn otto ruuan ja alkoholin kanssa

- Alkoholin käyttö TRITACEn kanssa voi aiheuttaa sinulle huimausta tai omituisen olon päähän. Jos olet huolestunut siitä, kuinka paljon voit juoda TRITACE-hoidon aikana, keskustele lääkärisi kanssa, sillä verenpainetta alentavilla lääkkeillä ja alkoholilla voi olla toisiaan vahvistava vaikutus.
- TRITACE voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjiin vatsaan.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos epäilet olevasi raskaana (tai että voit tulla raskaaksi). TRITACEn käyttöä ei suositella ensimmäisten 12 raskausviikon aikana ja et saa käyttää sitä lainkaan 13. raskausviikon jälkeen, koska sen käyttö raskauden aikana voi olla vahingollista vauvalle. Kerro välittömästi lääkärillesi, jos tulet raskaaksi TRITACE-hoidon aikana. Ennen suunniteltua raskautta lääkitys on vaihdettava toiseen raskauden aikana sopivaan lääkitykseen.

Älä käytä TRITACEa, jos imetät.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua voi huimata, kun käytät TRITACEa. Tämä on todennäköisempää, TRITACE-hoidon alussa, tai kun alat ottaa suurempia annoksia. Jos näin käy, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. MITEN TRITACEa OTETAAN

Ota TRITACEa juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

- Ota lääke suun kautta samaan aikaan vuorokaudesta joka päivä.
- Niele tabletit/kapselit kokonaisina nesteen kera.
- Älä murskaa tai pureskele tabletteja/kapseleja.

Annostus

Korkean verenpaineen hoito

- Tavallinen aloitusannos on 1,25 mg tai 2,5 mg kerran vuorokaudessa.
- Lääkärisi säätää annostasi, kunnes verenpaineesi on hallinnassa.
- Maksimiannos on 10 mg vuorokaudessa.
- Jos jo käytät diureetteja (nesteenpoistotabletteja), lääkärisi voi lopettaa sinulta diureettien käytön tai vähentää niiden annosta ennen TRITACE-hoidon aloitusta.

Sydänkohtauksen tai aivohalvauksen riskin pienentäminen

- Tavallinen aloitusannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa.
- Lääkärisi voi jatkossa nostaa annostasi.
- Tavallinen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Munuaisongelmien riskin pienentäminen tai niiden pahenemisen hidastaminen

- Aloitusannos voi olla 1,25 mg tai 2,5 mg kerran vuorokaudessa.
- Lääkärisi säätää annostasi.
- Tavallinen annos on 5 mg tai 10 mg kerran vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminnan hoito

- Tavallinen aloitusannos on 1,25 mg kerran vuorokaudessa.
- Lääkärisi säätää annostasi.
- Maksimiannos on 10 mg vuorokaudessa. Annos suositellaan otettavaksi kahtena antokertana vuorokaudessa.

Hoito sydänkohtauksen jälkeen

- Tavallinen aloitusannos on 1,25 mg - 2,5 mg kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Lääkärisi säätää annostasi.
- Tavallinen annos on 10 mg vuorokaudessa. Annos suositellaan otettavaksi kahtena antokertana vuorokaudessa.

Läkkäät potilaat

Lääkärisi pienentää aloitusannosta ja säätää hoitoasi hitaammin.

Jos otat enemmän TRITACEa kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärillesi tai mene lähimmän sairaalan päivystykseen välittömästi. Älä aja itse sairaalaan. Pyydä jotain toista henkilöä viemään sinut tai soita ambulanssi. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri tietää, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa TRITACEa

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos normaalina ajankohtana.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi tabletin/kapselin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, TRITACEkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta TRITACEn ottaminen ja mene välittömästi lääkärin vastaanotolle, jos huomaat seuraavia vakavia haittavaikutuksia – voit tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa:

- kasvojen, huulien tai kurkun turpoaminen, mistä seuraa nielemis- ja hengitysvaikeuksia, sekä kutina ja ihottumat. Nämä voivat olla merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta TRITACElle.
- vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien ihottuma, suun haavaumat, olemassa olevan ihosairauden paheneminen, punoitus, rakkulat iholla tai ihon hilseily (kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai erythema multiforme).

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle tulee:

- nopeampi sydämen syke, epätasaisia tai voimakkaita sydämenlyöntejä (tykyttelyä), rintakipua, puristuksen tunnetta rintaan tai vakavampia ongelmia, kuten sydänkohtaus tai aivohalvaus
- hengenahdistusta tai yskää. Nämä voivat olla merkkejä keuhko-ongelmista.
- ruhjeita herkemmin, tavallista pidempikestoista verenvuotoa, merkkejä verenvuodosta (esim. ikenien verenvuotoa), purppuran värisiä pisteitä iholle tai infektioita tavallista herkemmin, kipeä

kurkku tai kuumetta, väsymyksen tunnetta, pyörtyilyä, huimausta tai kalpea iho. Nämä voivat olla merkkejä veren tai luuytimen ongelmista.

- vaikea vatsakipu, joka voi säteillä selkään. Tämä voi olla merkki pankreatiitista (tulehduksesta haimassa).
- kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, ruokahalun puutetta, vatsakipua, pahoinvointia, ihon tai silmien keltaisuutta (keltatautia). Nämä voivat olla merkkejä maksan ongelmista, kuten hepatiitista (maksatulehduksesta) tai maksavauriosta.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Kerro lääkärillesi, jos joku seuraavista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää pidempään.

Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky tai väsymyksen tunne
- huimauksen tunne. Se on todennäköisempi, kun aloitat TRITACEn käytön tai kun annostasi suurennetaan.
- pyörtyily, hypotensio (epätavallisen matala verenpaine), erityisesti, kun nouset seisomaan tai istuudut nopeasti.
- kuiva ärsytysyskä, poskionteloiden tulehdus (sinusiitti) tai bronkiitti, hengenahdistus
- vatsa- tai suolistokipu, ripuli, ruuansulatushäiriö, pahoinvoinnin tunne tai pahoinvointi
- ihottuma, johon voi liittyä turvotusta
- rintakipu
- krampit tai lihaskipu
- verikokeissa kaliumpitoisuus tavallista suurempi.

Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta)

- tasapainohäiriöt (kiertohuimaus)
- kutina ja epätavalliset ihotuntemukset, kuten tunnottomuus, kihelmöinti, pistely, polttelu tai poikkeavat tuntemukset iholla (harhatuntemukset)
- makuaistin menetys tai muuttuminen
- uniongelmat
- masentuneisuuden, huolestuneisuuden, levottomuuden tunne tai lisääntynyt hermostuneisuus
- nenän tukkoisuus, hengitysvaikeudet tai astman paheneminen
- suolen turpoaminen, jota kutsutaan intestinaaliseksi angioedeemaksi, jonka oireita ovat vatsakipu, oksentelu ja ripuli
- närästys, ummetus tai kuiva suu
- tavallista suurempi päivittäinen nesteen (virtsan) erityys
- tavallista suurempi hikoilu
- ruoahalun menetys tai heikkeneminen (anoreksia)
- lisääntyneet tai epäsäännölliset sydämen lyönnit, turvonneet käsivarret tai jalat. Tämä voi olla merkki elimistöösi kertyneestä nesteestä.
- punastelu
- näön hämärtäminen
- nivelkipu
- kuume
- kyvyttömyys yhdyntään (miehet), seksuaalisten halujen väheneminen (miehet ja naiset)
- tiettyjen veren valkosolujen suurentunut määrä (eosinofilia), mikä todetaan verikokeissa
- verikokeissa todettavat muutokset maksan, haiman ja munuaisten toiminnassa.

Harvinaiset (alle 1 potilaalla tuhannesta)

- epävarmuuden tai sekavuuden tunne
- punainen ja turvonnut kieli
- ihon vaikea hilseily tai kesiminen, kutiseva, kuhmurainen ihottuma
- kynsiongelmat (kuten kynnen osittainen tai täydellinen irtoaminen kynsipedistä)
- ihottuma tai mustelmat
- läiskät iholla ja kylmät raajat

- punaiset, kutisevat, turvonneet tai vetiset silmät
- kuulohäiriöt tai korvien soiminen
- heikkouden tunne
- verikokeissa todetaan pienemmät punasolu-, valkosolu-, verihiutale- tai hemoglobiiniarvot.

Hyvin harvinaiset (alle 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- herkistyminen auringonvalolle.

Muut raportoidut haittavaikutukset

Kerro lääkärillesi, jos joku seuraavista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää pidempään.

- keskittymisvaikeus
- suun turvotus
- verikokeissa todetaan verisolujen liian vähäinen määrä
- verikokeissa todetaan tavallista pienempi veren natriumpitoisuus
- sormien ja varpaiden värinmuutos, kun palelet ja sitten kihelmöinti ja kiputunteukset, kun lämpenät (Raynaud'in oireyhtymä)
- rintojen kasvu (miehet)
- hidastuneet tai heikentyneet reaktiot
- polttelun tunne
- hajuaistin muutokset
- hiusten lähtö.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. TRITACEn SÄILYTTÄMINEN

[Täydennetään kansallisesti]

6. MUUTA TIETOA

Mitä TRITACE sisältää

[Täydennetään kansallisesti]

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Tabletit, **kovat kapselit**

[Täydennetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. Liite I – Täydennetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta:

Tritace 1.25 mg Tabletti, Tritace 2.5 mg Tabletti, Tritace 5 mg Tabletti, Tritace 10 mg Tabletti

Hypren 1.25 mg Kapseli, Hypren 2.5 mg Kapseli, Hypren 5 mg Kapseli,

Hypren 10 mg Tabletten

Belgia:

Tritace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,
Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,
Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln
Ramace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,
Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

Bulgaria:

Tritace 2.5 mg таблетки, Tritace 5 mg таблетки, Tritace 10 mg таблетки

Kypros:

Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία, Triatec 10 mg δισκία

Tsekin tasavalta:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety
Ramipril Winthrop 1.25 mg tobolky, Ramipril Winthrop 2.5 mg tobolky, Ramipril Winthrop 5 mg
tobolky

Tanska:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter,
Triatec 10 mg kapsler

Viro:

Cardace 2.5 mg tabletid, Cardace 5 mg tabletid, Cardace 10 mg tabletid

Suomi:

Cardace 1.25 mg tabletit, Cardace 2.5 mg tabletit, Cardace 5 mg tabletit, Cardace 10 mg tabletit,
Cardace 10 mg kapselit
Ramipril Medgenerics 1.25 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 2.5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics
5 mg tabletit, Ramipril Medgenerics 10 mg tabletit

Ranska:

Triatec 1.25 mg comprimés, Triatec 2.5 mg comprimés, Triatec 5 mg comprimés, Triatec 10 mg
comprimés
Triateckit 2.5 mg comprimés, Triateckit 5 mg comprimés, Triateckit 10 mg comprimés
Ramikit 2.5 mg comprimés, Ramikit 5 mg comprimés, Ramikit 10 mg comprimés
Triatec faible 1.25 mg gélules
Triatec 2.5 mg gélules, Triatec 5 mg gélules
Ramipril Winthrop 1.25 mg comprimés, Ramipril Winthrop 2.5 mg comprimés, Ramipril Winthrop
5 mg comprimés, Ramipril Winthrop 10 mg comprimés

Saksa:

Delix 2.5 mg Tabletten, Delix 5 mg Tabletten, Delix 10 mg Tabletten
Delix Protect Startset
Ramilich 2.5 mg Tabletten, Ramilich 5 mg Tabletten, Ramilich 10 mg Tabletten
Ramilich Startset
Delix 1.25 mg Tabletten,
Delix 1.25 mg Kapseln, Delix 2.5 mg Kapseln, Delix 5 mg Kapseln, Delix 10 mg Kapseln
Vesdil 1.25 mg Kapseln, Vesdil 2.5 mg Kapseln, Vesdil 5 mg Kapseln,
Vesdil 1.25 mg Tabletten, Vesdil 2.5 mg Tabletten
Vesdil N 2.5 mg Tabletten, Vesdil N 5 mg Tabletten
Vedil 5 mg Tabletten
Vesdil Protect 10 mg Tabletten

Kreikka:

Triatec 1.25 mg δισκία, Triatec 2.5 mg δισκία, Triatec 5 mg δισκία

Unkari:

Tritace Mite 1.25 mg tabletta

Tritace 2.5 mg tabletta, Tritace 5 mg tabletta, Tritace 10 mg tabletta

Ramipril Prevent 1.25 mg tabletta, Ramipril Prevent 2.5 mg tabletta, Ramipril Prevent 5 mg tabletta, Ramipril Prevent 10 mg tabletta

Ramiwin 1.25 mg tabletta, Ramiwin 2.5 mg tabletta, Ramiwin 5 mg tabletta, Ramiwin 10 mg tabletta

Irlanti:

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,

Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules

Loavel 1.25 mg tablets, Loavel 2.5 mg tablets, Loavel 5 mg tablets, Loavel 10 mg tablets,

Loavel 1.25 mg capsules, Loavel 2.5 mg capsules, Loavel 5 mg capsules, Loavel 10 mg capsules

Ramipril 1.25 mg tablets, Ramipril 2.5 mg tablets, Ramipril 5 mg tablets, Ramipril 10 mg tablets,

Ramipril 1.25 mg capsules, Ramipril 2.5 mg capsules, Ramipril 5 mg capsules, Ramipril 10 mg capsules

Italia:

Triatec 1.25 mg compresse, Triatec 2.5 mg compresse, Triatec 5 mg compresse, Triatec 10 mg compresse

Ramipril sanofi-aventis 2.5 mg compresse, Ramipril sanofi-aventis 5 mg compresse, Ramipril sanofi-aventis 10 mg compresse

Unipril 1.25 mg compresse, Unipril 2.5 mg compresse, Unipril 5 mg compresse, Unipril 10 mg compresse

Quark 1.25 mg compresse, Quark 2.5 mg compresse, Quark 5 mg compresse, Quark 10 mg compresse

Latvia:

Cardace 2.5 mg tabletes, Cardace 5 mg tabletes, Cardace 10 mg tabletes

Liettua:

Cardace 2.5 mg tabletės, Cardace 5 mg tabletės, Cardace 10 mg tabletės

Luxemburg:

Tritace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten, Tritace 10 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Tritace 10 mg capsules/gellules/Kapseln

Ramace 1.25 mg tabletten/comprimés/ Tabletten , Ramace 2.5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten ,

Ramace 5 mg tabletten/comprimés/ Tabletten

Alankomaat:

Tritace 1.25 mg tabletten, Tritace 2.5 mg tabletten, Tritace 5 mg tabletten, Tritace 10 mg tabletten,

Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules

Norja:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter, Triatec 10 mg capsules,

Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter

Puola:

Tritace 2.5 mg tabletki, Tritace 5 mg tabletki, Tritace 10 mg tabletki

Portugali:

Triatec 1.25 mg comprimidos, Triatec 2.5 mg comprimidos, Triatec 5 mg comprimidos, Triatec 10 mg comprimidos,

Triatec 1.25 mg cápsulas, Triatec 2.5 mg cápsulas, Triatec 5 mg cápsulas, Triatec 10 mg cápsulas

Romania:

Tritace 2.5 mg comprimate, Tritace 5 mg comprimate, Tritace 10 mg comprimate

Zenra 2.5 mg comprimate, Zenra 5 mg comprimate, Zenra 10 mg comprimate

Slovakia:

Tritace 1.25 mg tablety, Tritace 2.5 mg tablety, Tritace 5 mg tablety, Tritace 10 mg tablety

Slovenia:

Tritace 1.25 mg tablete, Tritace 2.5 mg tablete, Tritace 5 mg tablete, Tritace 10 mg tablete

Espanja:

Acovil 1.25 mg comprimidos, Acovil 2.5 mg comprimidos, Acovil 5 mg comprimidos, Acovil 10 mg comprimidos

Ruotsi:

Triatec 1.25 mg tabletter, Triatec 2.5 mg tabletter, Triatec 5 mg tabletter, Triatec 10 mg tabletter,

Triatec Hope tabletter

Triatec start tabletter

Ramipril Winthrop 1.25 mg tabletter, Ramipril Winthrop 2.5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 5 mg tabletter, Ramipril Winthrop 10 mg tabletter

Pramace 1.25 mg tabletter, Pramace 2.5 mg tabletter, Pramace 5 mg tabletter, Pramace 10 mg tabletter, Pramace 10 mg kapslar

Iso-Britannia

Tritace 1.25 mg tablets, Tritace 2.5 mg tablets, Tritace 5 mg tablets, Tritace 10 mg tablets,

Tritace 1.25 mg capsules, Tritace 2.5 mg capsules, Tritace 5 mg capsules, Tritace 10 mg capsules

Tritace Titration Pack capsules,

Tritace Titration Pack tablets

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[Täydennetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste ei sisällä kaikkea lääkkeeseesi liittyvää tietoa. Jos sinulla on kysymyksiä tai olet epävarma jostain asiasta, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.