

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rameam 5 mg/5 mg kovat kapselit
Rameam 5 mg/10 mg kovat kapselit
Rameam 10 mg/5 mg kovat kapselit
Rameam 10 mg/10 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg/5 mg kovat kapselit:

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg ramipriilia ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

5 mg/10 mg kovat kapselit:

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg ramipriilia ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

10 mg/5 mg kovat kapselit:

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg ramipriilia ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

10 mg/10 mg kovat kapselit:

Yksi kova kapseli sisältää 10 mg ramipriilia ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

5 mg/5 mg kovat kapselit:

Kapselin pohjaosa on oranssinruskea, ja siihen on painettu mustalla painomusteella merkintä 0505. Kapselin kansiosa on oranssinruskea. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta, jossa voi olla kiteitä. Kapselin koko on 2.

5 mg/10 mg kovat kapselit:

Kapselin pohjaosa on valkoinen tai melkein valkoinen, ja siihen on painettu mustanharmaalla painomusteella merkintä 0510. Kapselin kansiosa on ruskeanpunainen. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta, jossa voi olla kiteitä. Kapselin koko on 0.

10 mg/5 mg kovat kapselit:

Kapselin pohjaosa on valkoinen tai melkein valkoinen, ja siihen on painettu mustanharmaalla painomusteella merkintä 1005. Kapselin kansiosa on oranssinruskea. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta, jossa voi olla kiteitä. Kapselin koko on 0.

10 mg/10 mg kovat kapselit:

Kapselin pohjaosa on ruskeanpunainen, ja siihen on painettu valkoisella painomusteella merkintä 1010. Kapselin kansiosa on ruskeanpunainen. Kapselin sisältö on valkoista tai melkein valkoista jauhetta, jossa voi olla kiteitä. Kapselin koko on 0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rameam on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi potilaille, joiden hypertensio on jo ennestään hallinnassa samanaikaisesti annettavilla ramipriililla ja amlodipiinillä, kun niitä annetaan samoina annoksina kuin yhdistelmävalmisteissa, mutta erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi kapseli vuorokaudessa.
Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Ennen Rameam-hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulee olla hallinnassa valmisteeseen sisällyttämillä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneina annoksina. Rameam-annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Jos annosta on tarpeen muuttaa, annostitus on tehtävä samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla.

Erityispotilasryhmät

Diureettihoitoa saavat potilaat

Varovaisuutta suositellaan annettaessa valmistetta diureettihoitoa saaville potilaille, sillä näillä potilailla voi olla neste- ja/tai suolavajausta. Munuaisten toimintaa ja kaliumin pitoisuutta seerumissa on seurattava.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Jotta maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle löydetään optimaalinen aloitus- ja ylläpitoannos, potilaan annos on titrattava yksilöllisesti erillisillä amlodipiini- ja ramipriilivalmisteilla.

Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava Rameam-hoidon aikana. Munuaisten toiminnan heikentyessä Rameam-valmisteeseen käyttö on lopetettava ja sen tilalle vaihtaa hoito valmisteeseen vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla, joiden annosta muutetaan asianmukaisesti.

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

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

Amlodipiinin annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Amlodipiini ei dialysoidu. Dialyysihoitoa saaville potilaille amlodipiinia on annettava erityisen varoen (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin eliminaatio voi olla hidastunut potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Tarkkoja annossuosituksia ei ole määritetty, mutta amlodipiinia on annettava erityisen varoen näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaiden ramipriilihoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja enimmäisvuorokausiannos on 2,5 mg.

Ramipriiliannosta 2,5 mg ei ole mahdollista toteuttaa tällä lääkevalmisteella.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille voidaan käyttää tavanomaista annostusta, mutta varovaisuutta on noudatettava annosta suurennettaessa (ks. kohta 5.2).

Ramipriilin aloitusannoksen on oltava pienempi ja sitä seuraava annostitraus on tehtävä useammassa vaiheessa, koska haittavaikutukset ovat todennäköisempiä. Rameam-hoitoa ei suositella erittäin iäkkäille ja hauraille potilaille.

Pediatriset potilaat

Rameam-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska tietoja valmisteen turvallisuudesta ja tehosta ei ole.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Kapseleita ei saa pureskella tai murskata. Kapseleita ei saa ottaa greippimehun kera.

4.3 Vasta-aiheet

Ramipriiliin liittyvät:

- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- 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
- Rameam-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Amlodipiiniin liittyvät:

- vaikea hypotensio
- sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epästabiili sydämen vajaatoiminta.

Ramipriilin ja amlodipiinin yhdistelmään liittyvät:

- Alla luetellut valmisteen kumpaakin vaikuttavaa ainetta yksinään koskevat vasta-aiheet koskevat myös ramipriilin ja amlodipiinin kiinteää yhdistelmää.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille ACE:n estäjille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alla luetellut valmisteen kumpaakin vaikuttavaa ainetta yksinään koskevat varoitukset koskevat myös ramipriilin ja amlodipiinin kiinteää yhdistelmää.

Ramipriilin liittyvät varoitukset:

Erityispotilasryhmät

Raskaus:

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

Potilaat, joilla on erityinen hypotension vaara

- potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut.

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

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

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

- Ohimenevä tai pysyvä sydämen vajaatoiminta sydäninfarktin jälkeen.
- Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskeamian vaara akuutissa hypotensiossa.

Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

Iäkkäät potilaat

Ks. kohta 4.2.

Leikkaus

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

Munuaisten toiminnan seuraaminen

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

Angioedeema

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

Angioedeeman ilmetessä ramipriililääkitys on keskeytettävä.

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

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

mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö

mTOR-kinaasin estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, mihin saattaa liittyä hengityksen vajaatoimintaa) (ks. kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

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

Elektrolyyttien seuranta: hyperkalemia

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

Elektrolyyttien seuranta: hyponatremia

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

Neutropenia/agranulosytoosi

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

Etniset erot

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

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 erotusdiagnoosissa.

Amlodipiiniin liittyvät varoitukset:

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia, amlodipiini mukaan lukien, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille hidasta annoksen suurentaminen ja huolellinen seuranta voivat olla tarpeen.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille lääkemannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Amlodipiinia voidaan antaa tavanomaisina annoksina. Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Amlodipiini ei dialysoidu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ramipriiliin liittyvät yhteisvaikutukset:

Vasta-aiheiset yhdistelmät

Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyyppisten 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 -reseptorin salpaajat, takrolimuusi, siklosporiini): 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).

RAA-järjestelmän kaksoisesto ACE:n estäjillä, angiotensiini II -reseptorin salpaajilla tai aliskireenillä

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

Vasopressori-sympatomimeetit ja muut aineet (kuten isoprenaliini, dobutamiini, dopamiini, adrenaliini), jotka voivat vähentää ramipiriilin verenpainetta laskevaa vaikutusta: Verenpaineen seurantaa suositellaan.

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. Litiumpitoisuuksia on seurattava.

Diabeteslääkkeet, mukaan lukien insuliini: Hypoglykeemiset reaktiot ovat mahdollisia. Verensokerin seurantaa suositellaan.

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisyliihappo: Ramipriilin verenpainetta laskevan vaikutuksen väheneminen on odotettavissa. Lisäksi ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikentymisen ja kaliumpitoisuuden lisääntymisen riskiä.

mTOR-in estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi): mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4)

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli): Kotrimoksatsolia (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4)

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

Klaritromysiini: Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. Hypotension riski saattaa kasvaa, jos potilas saa klaritromysiiniä yhdessä amlodipiinin kanssa. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan, kun amlodipiinia annetaan yhdessä klaritromysiinin kanssa.

CYP3A4:n induktorit: Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infuusio): Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, sekä malignin hypertermian hoidossa.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiini lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi: Veren takrolimuusipitoisuus saattaa suurentua, kun takrolimuusia käytetään samanaikaisesti amlodipiinin kanssa. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.

Siklosporiini: Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 % – 40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini: Amlodipiinin (10 mg toistuvasti) ja simvastatiinin (80 mg) samanaikaisen annon yhteydessä simvastatiinialtistus kasvoi 77 % pelkkään simvastatiinin antoon verrattuna. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg vuorokaudessa.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin tai varfariinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ottaen huomioon tämän yhdistelmävalmisteen sisältämien yksittäisten aineiden vaikutukset raskauteen ja imetykseen:

Rameam-valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja käyttö on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Rameam-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Rameam-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Raskaus

Ramipriili:

Rameam-valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4), ja käyttö on vasta-aiheinen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

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

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille tai angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Vastasyntyneitä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjä, on seurattava huolellisesti hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini:

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Imetys

Ramipriili:

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 vastasyntyntä tai keskosta.

Amlodipiini:

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. On päätettävä lopetetaanko

rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rameam-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Osa haittavaikutuksista (esim. verenpaineen lasku ja siitä seuraavat oireet, kuten huimaus, päänsärky, väsymys) voivat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erittäin tärkeitä (kuten autolla ajo tai koneiden käyttö).

Tämä on mahdollista erityisesti hoidon alussa tai lääkkeen vaihdon yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Amlodipiinihoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytys, punoitus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus ja väsymys.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ramipriili- ja amlodipiinihoidon aikana, kun valmisteita on käytetty yksinään:

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Ramipriili | Amlodipiini |
|------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
| Veri ja imukudos | melko harvinainen | Eosinofilia | |
| | harvinainen | valkosolujen vähyys (mukaan lukien neutropenia tai agranulosytoosi), punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, verihiutaleiden vähyys | |
| | hyvin harvinainen | | leukopenia, trombosytopenia |
| | tuntematon | luuydindepressio, pansytopenia, hemolyyttinen anemia | |
| Immuunijärjestelmä | hyvin harvinainen | | allergiset reaktiot |

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Ramipriili | Amlodipiini |
|-------------------------------|-------------------------|---|---|
| | tuntematon | anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, tumavasta-aineiden nousu | |
| Umpieritys | tuntematon | antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | yleinen | veren kaliumpitoisuuden nousu | |
| | melko harvinainen | anoreksia, ruokahalun heikkeneminen | |
| | hyvin harvinainen | | hyperglykemia |
| | tuntematon | veren natriumpitoisuuden lasku | |
| Psyykkiset häiriöt | melko harvinainen | masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus | unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), masennus |
| | harvinainen | sekavuustila | sekavuus |
| | tuntematon | keskittymiskyvyn häiriöt | |
| Hermosto | yleinen | päänsärky, heitehuimaus | uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky (varsinkin hoidon alussa) |
| | melko harvinainen | kiertohuimaus, tuntoharha, makuainin puute, makuhäiriö | vapina, makuainin muutokset, pyörtymien, hypestesia, parestesiat |
| | harvinainen | vapina, tasapainohäiriö | |
| | hyvin harvinainen | | lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia |
| | tuntematon | aivojen iskemia, mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, polttelun tunne, hajuharha | ekstrapyramidaalinen häiriö |
| Silmät | melko harvinainen | näköhäiriöt, mukaan lukien näön hämärtyminen | näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia) |
| | harvinainen | sidekalvotulehdus | |
| Kuulo ja tasapainoelin | melko harvinainen | | tinnitus |
| | harvinainen | heikentynyt kuulo, tinnitus | |
| Sydän | yleinen | | sydämentykytys |
| | melko harvinainen | sydänlihaksen iskemia, mukaan lukien angina pectoris tai sydäninfarkti, takykardia, rytmihäiriö, sydämentykytys, perifeerinen turvotus | rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä) |
| | hyvin harvinainen | | sydäninfarkti |

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Ramipriili | Amlodipiini |
|--|-------------------------|---|---|
| Verisuonisto | yleinen | hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen | punastuminen |
| | melko harvinainen | punastuminen | hypotensio |
| | harvinainen | verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, vaskuliitti | |
| | hyvin harvinainen | | verisuonitulehdus |
| | tuntematon | Raynaud'n oireyhtymä | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | yleinen | kuiva ärsytysyskä, bronkiitti, poskiontelon tulehdus, hengenahdistus | hengenahdistus |
| | melko harvinainen | bronkospasmi, mukaan lukien pahentunut astma, nenän tukkoisuus | yskä, nuha |
| Ruoansulatuselimistö | yleinen | ruoansulatuskanavan tulehdusreaktiot, ruoansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat, ripuli, pahoinvointi, oksentelu | vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia, suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus) |
| | melko harvinainen | haimatulehdus (ACE:n estäjillä on raportoitu joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut mukaan lukien gastriitti, ummetus, kuiva suu | oksentelu, suun kuivuminen |
| | harvinainen | glossiitti | |
| | hyvin harvinainen | | haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia |
| | tuntematon | aftainen suutulehdus | |
| Maksa ja sappi | melko harvinainen | maksaentsyymiarvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu | |
| | harvinainen | kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio | |
| | hyvin harvinainen | | maksatulehdus, keltaisuus, kohonneet maksaentsyymiarvot* |
| | tuntematon | akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan) | |
| Iho ja ihonalainen kudos | yleinen | ihottuma, erityisesti | |

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Ramipriili | Amlodipiini |
|---|-------------------------|---|--|
| | | makulopapulaarinen | |
| | melko harvinainen | angioedeema; hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liihakikoilu | alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, ihottuma, eksanteema, nokkosihottuma |
| | harvinainen | hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen | |
| | hyvin harvinainen | valoyliherkkyys | angioedeema, erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys |
| | tuntematon | toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasiksen paheneminen, psoriasiforminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, alopesia | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | yleinen | lihaskouristukset, lihaskipu | nilkkojen turvotus, lihaskrampit |
| | melko harvinainen | nivelkipu | nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | melko harvinainen | munuaistoiminnan heikentyminen mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, proteinurian lisääntyminen, veren urea- ja kreatiinipitoisuuksien nousu | virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve |
| Sukupuolielimet ja rinnat | melko harvinainen | ohimenevä erektioimpotenssi, libidon väheneminen | impotenssi, gynekomastia |
| | tuntematon | gynekomastia | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | hyvin yleinen | | turvotukset |
| | yleinen | rintakipu, väsymys | väsymys, voimattomuus |
| | melko harvinainen | kuume | rintakipu, kivuntunne, huonovointisuus |
| | harvinainen | voimattomuus | |

| Elinjärjestelmä | Esiintymistiheys | Ramipriili | Amlodipiini |
|------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|
| Tutkimukset | melko harvinainen | | painonnousu, painonlasku |

*viittaa useimmiten kolestaasiin

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ramipriilin ja amlodipiinin yhdistelmän yliannostuksesta ihmisellä ei ole tietoja.

Ramipriili:

ACE:n estäjien yliannostusoireita voivat olla liiallinen perifeerinen vasodilataatio (merkittävä hypotensio, sokki), bradykardia, elektrolyytitasapainon häiriöt ja munuaisten vajaatoiminta. Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista ja supportiivista. Hoitona on ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhtelu, adsorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana, α_1 -adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto mukaan luettuna. Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialyysissä.

Amlodipiini:

Kokemusta tahallisesta yliannostuksesta on vähän.

Oireet

Käytävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannostus saattaa aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu voimakasta ja todennäköisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, josta on voinut seurata jopa kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuvaa kliinisesti merkitsevää hypotensiota hoidetaan tukemalla aktiivisesti sydäntä ja verenkiertoa, muun muassa seuraamalla tiiviisti sydämen ja hengityksen toimintaa, kohottamalla raajat ja tarkkailemalla kiertävän veren määrää ja erittyneen virtsan määrää.

Vasokonstriktorista voi olla hyötyä verisuonten tonuksen ja verenpaineen normalisoinnissa edellyttäen, ettei sen käyttö ole vasta-aiheista. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiumkanavan salpauksen vaikutukset.

Joissakin tapauksissa mahahuuhtelu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen.

Koska amlodipiini sitoutuu hyvin suuressa määrin proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, ACE:n estäjät ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09BB07

Ramipriili

Vaikutusmekanismi

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

Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähäreuniisiä 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 hypertensiota sairastavien potilaiden 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 kaksi vuotta kestäneessä hoidossa.

Äkillinen ramipriilihoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa ja suurta verenpaineen kohoamista.

Kliininen tehokkuus ja turvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy:

Ennaltaehkäisevässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (HOPE-tutkimus) ramipriiliä annettiin tavanomaisen hoidon lisänä yli 9 200 potilaalle. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski johtuen joko aterotromboottisesta sydän- ja verisuonisairaudesta (aikaisempi sepelvaltimotauti, aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai diabeteksestä, johon liittyi vähintään yksi muu riskitekijä (todettu mikroalbuminuria, kohonnut verenpaine, kohonnut kokonaiskolesterolitaso, matala HDL-kolesterolitaso tai tupakointi).

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

| Taulukko 1. HOPE-tutkimus, päätulokset: | | | | |
|---|-----------------|----------------|---|---------|
| | Ramipriili % | Lumelääke % | Suhteellinen riski (95 % :n luottamusväli) | p-arvo |
| Kaikki potilaat | n = 4 645 | N = 4 652 | | |
| Primaariset yhdistetyt tapahtumat | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70–0,86) | < 0,001 |
| Sydäninfarkti | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,70–0,90) | < 0,001 |
| Kardiovaskulaarikuolema | 6,1 | 8,1 | 0,74 (0,64–0,87) | < 0,001 |
| Aivohalvaus | 3,4 | 4,9 | 0,68 (0,56–0,84) | < 0,001 |
| Sekundaariset päätetapahtumat | | | | |
| Kuolema mistä tahansa syystä | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75–0,95) | 0,005 |
| Revaskularisaation tarve | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77–0,94) | 0,002 |
| Sairaalahoito epästabiliin anginan vuoksi | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87–1,10) | NS |
| Sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi | 3,2 | 3,5 | 0,88(0,70–1,10) | 0,25 |
| Diabetekseen liittyvät komplikaatiot | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72–0,98) | 0,03 |

MICRO-HOPE -tutkimuksessa, joka oli ennalta määrätty HOPE-tutkimuksen alatutkimus, potilaiden aiempaan lääkitykseen lisättiin joko ramipriili 10 mg tai lumelääke ja tutkittiin lisälääkityksen vaikutusta 3 577 potilaaseen, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita (ei yläikärajaa) ja joista suurimmalla osalla oli 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, mikä vastaa arvoja RRR 24 %; 95 % :n luottamusväli [3–40], p = 0,027.

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints.) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Vaikutusmekanismi

Amlodipiini on dihydropyridiinien ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hitaan kanavan sulkija tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumionien sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi perustuu sen suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla amlodipiini lievittää angina pectoriksen oireita, ei ole täysin selvitetty. Amlodipiini vähentää kuitenkin iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

1) Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja, mikä vähentää ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen rytmi pysyy vakaana, tämä sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.

2) Amlodipiini laajentaa todennäköisesti myös suuria ja pieniä sepelvaltimoita sekä normaaleilla että iskeemisillä alueilla. Dilataatio lisää sydänlihaksen hapensaantia koronaarispasmissa (Prinzmetal-angina, variantti angina).

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta kliinisesti merkittävästi sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Amlodipiinin käyttöön ei ole liittynyt haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin, joten se sopii myös niiden potilaiden hoitoon, joilla on astma, diabetes tai kihti.

Käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta

NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasiitussensiedon mittaamiseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini heikennä kliinistä tilaa rasiituksen sietokyvyn, vasemman kammion ejektiofraktion ja kliinisten oireiden osalta.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini suurentanut kuolleisuuden riskiä eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistettyä riskiä.

Amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) kiinteäannoksista ACE:n estäjää, digitaalista ja diureettia saavilla potilailla, joilla oli NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoiminta ilman kliinisiä oireita tai iskeemiseen perussairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä. Samassa potilaspopulaatiossa amlodipiinihoitoon liittyi keuhkoedeeman lisääntymistä.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempia lääkkeitä: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä

lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitautista (yhteensä 51,5 %), tyyppin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (11,6 %), EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai tupakointitottumus tutkimushetkellä (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 %:n luottamusväli [0,90–1,07], $p = 0,65$). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (95 %:n luottamusväli [1,25–1,52], $p < 0,001$)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (95 %:n luottamusväli [0,89–1,02], $p = 0,20$).

5.2 Farmakokinetiikka

Ramipriili

Imeytyminen

Suun kautta otettu ramipriili imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta: pitoisuushuippu plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Virtsan jäämien perusteella vähintään 56 % imeytyy eikä ruokailu merkittävästi vaikuta imeytymiseen maha-suolikanavassa. Suun kautta otetun 2,5 mg:n ja 5 mg:n ramipriiliannoksen aktiivisen metaboliitin ramipriilaatin biologinen hyötyosuus on 45 %. Ramipriilaatin, ramipriilin ainoan aktiivisen metaboliitin, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa ramipriilin ottamisesta. Tavanomaisella, kerran päivässä otettavalla ramipriiliannoksella ramipriilaatin steady state -plasmapitoisuudet saavutetaan neljäntenä hoitopäivänä.

Jakautuminen

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

Metabolia

Ramipriili metaboloituu melkein täysin ramipriilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramipriilaatin glukuronideiksi.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Seerumin ramipriilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramipriilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramipriilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla plasmapitoisuuksilla on hidastunut. Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen, ramipriilaattipitoisuuksien puolintumisaika oli 13–17 tuntia 5–10 mg:n annoksille ja pidempi pienemmille 1,25–2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramipriilaattia sitovan entsyymin kapasiteetin saturoitumiseen.

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

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilaatin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja ramipriilaatin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Tällöin plasman ramipriilaattipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

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

Potilaan maksantoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin metaboloituminen ramipriilaatiksi viivästyi johtuen maksaesteraasien pienemmästä aktiivisuudesta ja näiden potilaiden plasman ramipriilipitoisuudet

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

Imetys

Yhden suun kautta otetun 10 mg ramipriilikerta-annoksen jälkeen ramipriilia ei voitu todeta rintamaidosta. Toistuvien annosten vaikutuksia ei kuitenkaan tunneta.

Amlodipiini

Imeytyminen, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin

Suun kautta annettuina hoitoannoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64–80 %. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Biotransformaatio/eliminaatio

Amlodipiinin plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 35–50 tuntia, mikä mahdollistaa kerran päivässä tapahtuvan annostelun. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteikseen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksanvajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, mistä seuraa puoliintumisajan pidentyminen ja kokonaisaltistuksen (AUC) suureneminen (noin 40–60 %).

Iäkkäät potilaat

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla yhtä kauan aikaa. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii hidastumaan, jolloin kokonaisaltistus suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kokonaisaltistuksen suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen olivat tutkitulle ikäryhmälle odotetun mukaiset, kun potilailla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ramipriili

Suun kautta otetulla ramipriililla ei ole todettu akuuttia toksisuutta jyrssiöitä tai koiria tutkittaessa. Toksisuuskokeita pitkäkestoisesta suun kautta annosta on tehty rotille, koirille ja apinoille. Kaikilla 3 eläinlajilla todettiin muutoksia plasman elektrolyyteissä ja veren kuvassa. Ramipriilin farmakodynaamisen aktiivisuuden osoituksena rottien ja koirien jukstaglomerulaariset elimet kasvoivat merkittävästi päivittäisellä annoksella 250 mg/kg/vrk. Rotat, koirat ja apinat sietivät vastaavia päivittäisiä annoksia 2 mg/kg/vrk, 2,5 mg/kg/vrk ja 8 mg/kg/vrk ilman haitallisia vaikutuksia. Reproduktiotoksisuuskokeet rotille, kaneille ja apinoille eivät paljastaneet teratogeenisiä ominaisuuksia. Kumpaakaan sukupuolta olevien rottien lisääntymiskyky ei heikentynyt. Ramipriilin anto naarasrotille tiineyden tai imetyksen aikana aiheutti palautumattomia munuaisvaurioita (munuaisaltaan laajentuma) jälkeläisille annoksen ollessa vähintään 50 mg/kg. Lukuisissa, useita menetelmiä kattavissa mutageenisuustesteissä ei ole osoitettu, että ramipriili olisi mutageeninen tai genotoksinen. Palautumattomia munuaisvaurioita on havaittu hyvin nuorilla rotilla yhdenkin ramipriiliannoksen jälkeen.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg).

Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmiselle tarkoitettuun annokseen (elimistön pinta-alaan [mg/m²] mukaan laskettuna), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatiidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla. Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Hypromelloosi 6cP

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

5 mg/5 mg kovat kapselit ja 10 mg/5 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, keltainen (E172)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Rautaoksidi, musta (E172)

Liivate

Musta painomuste (shellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi (E525), musta rautaoksidi (E172))

5 mg/10 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Liivate

Musta painomuste (shellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi (E525), musta rautaoksidi (E172))

10 mg/10 mg kovat kapselit

Titaanidioksidi (E171)

Rautaoksidi, punainen (E172)

Liivate

Valkoinen painomuste (shellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi (E525), titaanidioksidi (E171))

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC//alumiinikalvo): 30, 50, 60, 90 ja 100 kovaa kapselia rasiassa.

Yksittäispakattu läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC//alumiinikalvo): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kova kapseli rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/5 mg: 34105

5 mg/10 mg: 34106

10 mg/5 mg: 34107

10 mg/10 mg: 34108

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.1.2018