

## VALMISTEYHTEENVETO

### 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 yhdistelmävalmisteessa, mutta erillisinä tabletteina.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suositteltu annos on yksi kapseli määrättyä vahvuutta vuorokaudessa. Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Ennen Rameam-hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulee olla hallinnassa valmisteiden sisältämällä 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.

#### Erityispopulasryhmät

##### *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 munuaisten 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-valmisteen käyttö on lopetettava ja sen tilalle vaihtaa hoito valmisteiden 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  $\geq 60$  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
- hemodialyysihoidon 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 dialysoitu. Dialyysihoidon 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 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
- 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 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Rameam-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

### Amlodipiiniin liittyvät:

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

#### Ramipriilin ja amlodipiinin yhdistelmään liittyvät:

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

#### Ramipriiliin 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 kaksoisestohoittoa 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.

### *Läkkäät 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 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).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliin ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen ramipriililääkityksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Ramipriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

### *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. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. 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 lääkkeitä, jotka nostavat kaliumin pitoisuutta plasmassa (esim. hepariini, trimetopriimi tai kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli ja aldosteronin estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat), tai joilla on kuivumista, akuutti dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden ja munuaisten toiminnan 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

Neutropenia/agranulosytoosia kuten myös trombosytopeniaa ja anemiaa on todettu harvoin ja myös luuydinsuppressiota on raportoitu. Veren kuvan 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 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.

#### 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 kardiovaskulaaritahtumien 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 toisentyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

#### *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 seuranta. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos ramipriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Ramipriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella.

#### *Siklosporiini*

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

#### *Hepariini*

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

*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 kaksoisesta 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 haittavaikutusten, 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 ramipriilin verenpainetta laskevaa vaikutusta:* Verenpaineen seuranta 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 seuranta suositellaan.

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

*ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).*

Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset:

*Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin*

*CYP3A4:n estäjät:* Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin 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.

*mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät:* mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

*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 simvastatiinialistus 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 estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin 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 estäjiä, 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 salpaajilla 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 koneidenkäyttökykyyn**

Rameam-valmisteella voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Ramipriili</b>	<b>Amlodipiini</b>
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
	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,

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Ramipriili</b>	<b>Amlodipiini</b>
			päänsärky (varsinkin hoidon alussa)
	melko harvinainen	kiertohuimaus, tuntoharha, makuaistin puute, makuhäiriö	vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, 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
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	oksentelu, suun kuivuminen

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Ramipriili</b>	<b>Amlodipiini</b>
		joitakin poikkeuksellisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakivut mukaan lukien gastriitti, ummetus, kuiva suu	
	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 maksaentsyymiärvot*
	tuntematon	akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan)	
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen	ihottuma, erityisesti makulopapulaarinen	
	melko harvinainen	angioedeema; hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; kutina, liikkahikoilu	alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, ihottuma, eksanteema, nokkosihottuma
	harvinainen	hilseilevä ihottuma, urtikaria, kynsien irtoaminen	
	hyvin harvinainen	valoyliherkkyys	angioedeema, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys
	tuntematon	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasisksen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Ramipriili	Amlodipiini
		paheneminen, psoriasiforminen dermatiitti, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, alopesia	
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	
Tutkimukset	melko harvinainen		painonnousu, painonlasku

\*viittaa useimmiten kolestaasiin

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, elektrolyyttitasapainon häiriöt ja munuaisten vajaatoiminta. Potilasta on seurattava

tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista ja supportiivista. Hoitona on ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhdeltu, adsorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana,  $\alpha_1$ -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*

Käytettävissä 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.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoitoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

#### *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 mahahuuhdeltu 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 salpajat, ATC-koodi: C09BB07

#### Ramipriili

##### Vaikutusmekanismi

Ramipriilaatti, 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, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähäreniinisiiä

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 lisäksi 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 tyyppin 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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 tyyppin 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 dihydropyridiiniin 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 in angina, variantti angina).

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta kliinisesti merkitsevästi 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 rasioksentiedon mittaamiseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini heikennä kliinistä tilaa rasioksen sietokyvyn, vasemman kammion ejiokiofraktion 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 seuranta-tutkimuksessa (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 uudempiä lääkehoitoja: 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 verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %), tyyppiin 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 Farmakokineetiikka**

### 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 puoliintumisaika 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

inaktiiviseksi metaboliitteikseen. 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 kuuluu 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 jyrksijöitä 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 jukstaklomerulaariset 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. Kumpakaan 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 viivästyistä, 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/m<sup>2</sup>] 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/m<sup>2</sup>] mukaan laskettuna), todettiin follikkeliä 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/m<sup>2</sup>] 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

3 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja 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 NUMEROT**

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: 16.06.2017

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 13.3.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.9.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rameam 5 mg/5 mg hårda kapslar  
Rameam 5 mg/10 mg hårda kapslar  
Rameam 10 mg/5 mg hårda kapslar  
Rameam 10 mg/10 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### 5 mg/5 mg hårda kapslar:

Varje hård kapsel innehåller 5 mg ramipril och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

#### 5 mg/10 mg hårda kapslar:

Varje hård kapsel innehåller 5 mg ramipril och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

#### 10 mg/5 mg hårda kapslar:

Varje hård kapsel innehåller 10 mg ramipril och 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

#### 10 mg/10 mg hårda kapslar:

Varje hård kapsel innehåller 10 mg ramipril och 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel)

#### 5 mg/5 mg hårda kapslar:

Kapselkroppen är orangebrun med tryckt svart märkning 0505. Kapselhatten är orangebrun. Innehållet i kapseln är vitt till nästan vitt pulver med eventuella kristaller. Kapselstorlek nr. 2.

#### 5 mg/10 mg hårda kapslar:

Kapselkroppen är vit till nästan vit med tryckt grå till svart märkning 0510. Kapselhatten är brunröd. Innehållet i kapseln är vitt till nästan vitt pulver med eventuella kristaller. Kapselstorlek nr. 0.

#### 10 mg/5 mg hårda kapslar:

Kapselkroppen är vit till nästan vit med tryckt grå till svart märkning 1005. Kapselhatten är orangebrun. Innehållet i kapseln är vitt till nästan vitt pulver med eventuella kristaller. Kapselstorlek nr. 0.

#### 10 mg/10 mg hårda kapslar:

Kapselkroppen är brunröd med tryckt vit märkning 1010. Kapselhatten är brunröd. Innehållet i kapseln är vitt till nästan vitt pulver med eventuella kristaller. Kapselstorlek nr. 0.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Rameam är indicerat som substitutionsbehandling till patienter med essentiell hypertoni som uppnått adekvat kontroll av blodtrycket med en kombination av de enskilda läkemedlen, tagna samtidigt och i samma doser som kombinationen, men som separata tabletter.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Rekommenderad daglig dos är en kapsel i den givna styrkan.  
Fast doskombination är inte lämplig som initial behandling.

Innan byte till Rameam ska patienten uppnått adekvat kontroll med stabil dosering av de enskilda läkemedlen tagna vid samma tillfälle. Dosen Rameam ska baseras på doserna av de enskilda aktiva substanserna i kombinationen vid tidpunkten för bytet.

Om det krävs en dosändring bör det ske genom individuell titrering av de enskilda substanserna i den fria kombinationen.

### Särskilda populationer

#### *Diuretikabehandlade patienter*

Hos diuretikabehandlade patienter rekommenderas försiktighet eftersom dessa patienter kan få vätske- och/eller saltbrist. Njurfunktion och serumkalium ska monitoreras.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Patienterna ska titreras individuellt med den fria kombinationen av amlodipin och ramipril för att hitta den optimala start- och underhållsdosen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Njurfunktion och serumkaliumnivåer bör kontrolleras under behandling med Rameam. Om njurfunktionen försämras ska Rameam sättas ut och ersättas av behandling med de individuella komponenterna som är adekvat justerade.

Dygnsdos av ramipril hos patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatinin-clearance (se avsnitt 5.2):

- om kreatinin-clearance är  $\geq 60$  ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos av ramipril är 10 mg;
- om kreatinin-clearance är mellan 30-60 ml/min, är det inte nödvändigt att justera initialdosen (2,5 mg/dag); maximal dygnsdos av ramipril är 5 mg;
- om kreatinin-clearance är mellan 10-30 ml/min, är initialdosen 1,25 mg/dag och maximal dygnsdos av ramipril är 5 mg;
- hos hypertensiva patienter som hemodialyseras; ramipril är obetydligt dialyserbart; initialdosen är 1,25 mg/dag och den maximala dygnsdosen är 5 mg; läkemedlet ska administreras några timmar efter genomförd hemodialys.

Ingen dosjustering av amlodipin är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Amlodipin elimineras inte genom dialys. Amlodipin ska användas med särskild försiktighet till patienter som genomgår dialys (se avsnitt 4.4).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Vid nedsatt leverfunktion kan amlodipins elimination vara förlängd. Inga specifika dosrekommendationer gällande amlodipin har fastställts. Läkemedlet ska därför administreras med särskild försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).



Hos patienter med nedsatt leverfunktion får behandling med ramipril endast inledas under noggrann medicinsk övervakning. Maximal tillåten dygnsdos är 2,5 mg ramipril. Detta läkemedel finns inte tillgängligt i doseringar med ramipril 2,5 mg.

#### Äldre patienter

Normala dosregimer av amlodipin rekommenderas till äldre, men ökning av dosen bör ske med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Initiala doser av ramipril bör vara lägre och efterföljande dositering bör göras mer gradvis på grund av en större risk för biverkningar. Rameam rekommenderas inte till mycket gamla och sköra patienter.

#### Pediatrik population

Rameam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av att säkerhet och effekt inte har fastställts.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Kapseln ska tas peroralt, en gång dagligen, vid samma tidpunkt, med eller utan mat. Kapseln får inte tuggas eller krossas. Den ska inte tas tillsammans med grapefruktjuice.

### **4.3 Kontraindikationer**

#### Relaterat till ramipril:

- Angioödem i anamnesen (ärfdig, idiopatisk eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister).
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en kvarvarande njure.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Ramipril får inte användas hos patienter med hypotensiva eller hemodynamiskt instabila tillstånd.
- Samtidig användning av Rameam och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan. Rameam får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Relaterat till amlodipin:

- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödes hinder i vänster kammare (t ex höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

#### Relaterat till ramipril/amlodipin:

- Alla kontraindikationer relaterade till varje monokomponent, enligt ovan, bör också gälla för den fasta kombinationen av ramipril/amlodipin.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-hämmare, dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Alla varningar relaterade till varje monokomponent, som anges nedan, bör också gälla för den fasta kombinationen av ramipril/amlodipin.

Relaterat till ramipril:

### Särskilda patientgrupper

#### Graviditet

ACE-hämmare så som ramipril eller angiotensin II-receptorblockerare (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare/AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Patienter med särskild risk för hypotension

- Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system löper risk för ett akut, uttalat blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen på grund av ACE-hämning, speciellt när en ACE-hämmare eller samtidigt givet diuretikum ges för första gången eller vid första dosökning. Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-system kan förväntas och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är nödvändigt, t ex hos:

- patienter med grav hypertension
- patienter med dekompenenserad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödes hinder till vänsterkammaren (t ex aorta- eller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos vid en andra fungerande njure
- patienter med vätske- eller saltbrist eller där sådan riskerar att utvecklas (inkluderande patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som genomgår större operation eller under anestesi med medel som ger hypotension.

Generellt rekommenderas att dehydrering, hypovolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen inleds (hos patienter med hjärtsvikt måste en sådan korrigerings dock noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

#### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

- Övergående eller ihållande hjärtsvikt efter hjärtinfarkt.
- Patienter med risk för kardiell eller cerebral ischemi i händelse av akut hypotension.

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

### Äldre

Se avsnitt 4.2.

### Kirurgi

Det rekommenderas att behandling med ACE-hämmare såsom ramipril upphör en dag innan planerad kirurgi, om möjligt.

### Monitorering av njurfunktion

Njurfunktion ska utredas innan och under behandling och dosen bör justeras utefter njurfunktion, särskilt under de första behandlingsveckorna. Särskilt noggrann monitorering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämring av njurfunktion, speciellt hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation.

### Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som har behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8).

Om angioödem inträffar ska behandlingen med ramipril avbrytas.

Akut behandling ska påbörjas omedelbart. Patienten bör läggas in på sjukhus för observation under minst 12–24 timmar till dess att symtomen helt har försvunnit.

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar).

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitri/valsartan är kontraindicerad eftersom det ökar risken för angioödem. Behandling med sakubitri/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen av ramipril. Behandling med ramipril får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen av sakubitri/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t ex svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t ex sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

### Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering

Sannolikheten för och svårighetsgraden av anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner på insektsgift och andra allergener ökar vid samtidig behandling med ACE-hämmare. Ett tillfälligt utsättande av ramipril innan hyposensibilisering bör övervägas.

### Elektrolytmonitorering: Hyperkalemi

Hyperkalemi har observerats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare inklusive ramipril.

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron.

Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. De som riskerar att utveckla hyperkalemi är patienter med nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år), okontrollerad diabetes mellitus, eller patienter som använder kaliumsalter, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium (t ex heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare), samt tillstånd såsom dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabol acidosis. Om samtidig behandling med ovan nämnda substanser bedöms lämplig, rekommenderas regelbundna mätningar av serumkalium och njurfunktion (se avsnitt 4.5).

#### Elektrolytmonitorering: Hyponatremi

Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Det rekommenderas att serumnatriumnivåerna kontrolleras regelbundet hos äldre och patienter med risk för hyponatremi.

#### Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, samt trombocytopeni och anemi har setts i sällsynta fall, även benmärgsdepression har rapporterats. Kontroll av leukocytstatus rekommenderas för att upptäcka möjlig leukopeni. Tätare kontroller rekommenderas i den initiala fasen av behandlingen samt hos patienter med försämrad njurfunktion, patienter med samtidig bindvävssjukdom (t ex SLE eller skleroderma) och hos patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbilden (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Etniska skillnader

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Liksom andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens hypertension med låga renin-nivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

#### Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr, ihållande och försvinner efter avslutande av behandling. Hosta som uppkommit på grund av användning av ACE-hämmare ska tas i beaktande som en differentialdiagnos vid hosta.

#### Relaterat till amlodipin:

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

#### Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och ges med försiktighet till dessa patienter, både vid initial behandling och när dosen ökas. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

#### Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosökning ske med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändring av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterad till graden av funktionsnedsättning. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Relaterat till ramipril:

### Kontraindicerade kombinationer

Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor såsom högpermeabla dialysmembran eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t ex polyakrylnitril) och LDL-afäres med dextransulfat pga ökad risk för svåra anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling är nödvändig, bör möjligheten till annan typ av dialysmembran eller annan klass av antihypertensiv behandling tas i beaktande. Samtidig användning av ACE- hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom det ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Försiktighet vid samtidigt intag

*Kaliumsalter, heparin, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium*

*(inklusive angiotensin II-hämmare, takrolimus, ciklosporin):* Hyperkalemi kan uppträda, därför krävs noggrann kontroll av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när ramipril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av ramipril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte.

### *Ciklosporin*

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

### *Heparin*

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

*Antihypertensiva läkemedel (t ex diuretika) och andra substanser med blodtryckssänkande potential (t ex nitrater, tricykliska antidepressiva, anestetika, akut alkoholtag, baklofen, alfuzosin, doxazosin,*

*prazosin, tamsulosin, terazosin):* Förstärkning av risk för hypotension kan förväntas (se avsnitt 4.2 för diuretika).

*Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

*Sympatomimetiska vasopressorer och andra substanser (t ex isoproterenol, dobutamin, dopamin,*

*epinefrin) som kan reducera den antihypertensiva effekten av ramipril: Blodtryckskontroll rekommenderas.*

*Allopurinol, immunsuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan ändra antalet blodceller: Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).*

*Litiumsalter: ACE-hämmare kan minska utsöndringen av litium, vilket kan leda till litiumtoxicitet. Litiumnivåer måste kontrolleras.*

*Antidiabetesmedel inklusive insulin:* Hypoglykemiska reaktioner kan inträffa. Blodsöckerkontroll rekommenderas.

*Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och acetylsalicylsyra:* En minskad antihypertensiv effekt av ramipril kan förväntas. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan även leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och ökning av kalemi.

*Samtidig användning av ACE-hämmare tillsammans med racekadotril, mTOR-hämmare (t ex, sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).*

#### Relaterat till amlodipin:

##### *Effekter av andra läkemedel på amlodipin*

*CYP3A4-hämmare:* Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol antimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningarna i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa PK variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

*Klaritromycin:* Klaritromycin är en CYP3A4-hämmare. Det finns en ökad risk för hypotoni hos patienter som får klaritromycin samtidigt med amlodipin. Nära observation av patienten rekommenderas när amlodipin administreras samtidigt med klaritromycin.

*CYP3A4-inducerare:* Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t ex rifampicin, *hypericum perforatum*).

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

*Dantrolen (infusion):* Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenös dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister så som amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

##### *Effekter av amlodipin på andra läkemedel*

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

*Takrolimus:* Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

*mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin):* mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

*Ciklosporin:* Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag av njurtransplanterade patienter, där varierande ökning av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 % - 40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

*Simvastatin:* Samtidig användning av multipla doser med 10 mg amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin enbart. Begränsa simvastatindosen till 20 mg dagligen till patienter som får amlodipin.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Med tanke på effekterna av de enskilda komponenterna i denna kombinationsprodukt på graviditet och amning:

Rameam rekommenderas inte under graviditetens första trimester och är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester.

Rameam rekommenderas inte under amning. Ett beslut måste fattas om man ska fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandling med Rameam efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med amlodipinbehandling för kvinnan.

##### Graviditet

##### Relaterat till ramipril:

Rameam rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi (se också avsnitt 4.3 och 4.4).

##### Relaterat till amlodipin:

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts. Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

## Amning

### Relaterat till ramipril:

På grund av otillräcklig information angående användning av ramipril vid amning (se avsnitt 5.2), rekommenderas inte ramipril utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning är att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

### Relaterat till amlodipin:

Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Beslut måste fattas om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med amlodipin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

## Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Rameam har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t ex tecken på blodtrycksfall såsom yrsel, huvudvärk, trötthet) kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan och utgör därmed en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t ex vid bilkörning eller hantering av maskiner). Detta kan inträffa särskilt i början av behandlingen, eller när byte sker från andra beredningar. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ramiprils säkerhetsprofil inkluderar ihållande torrhosta och biverkningar relaterade till hypotension. Allvarliga biverkningar inkluderar stroke, hjärtinfarkt, angioödem, hyperkalemi, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med amlodipin är sömnhet, yrsel, huvudvärk, hjärklappning, vallningar, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

### Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande system:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med ramipril och amlodipin i monoterapi:

Systemorganklass	Frekvens	Ramipril	Amlodipin
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Eosinofili	
	Sällsynta	Minskat antal vita	



Systemorganklass	Frekvens	Ramipril	Amlodipin
		blodkroppar (inklusive neutropeni eller agranulocytos), minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat antal blodplättar	
	Mycket sällsynta		Leukocytopeni, trombocytopeni
	Ingen känd frekvens	Benmärgsdepression, pancytopeni, hemolytisk anemi	
Immunsystemet	Mycket sällsynta		Allergiska reaktioner
	Ingen känd frekvens	Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, ökning i antinukleära antikroppar	
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	
Metabolism och nutrition	Vanliga	Ökat blodkalium	
	Mindre vanliga	Anorexi, minskad aptit	
	Mycket sällsynta		Hyperglykemi
	Ingen känd frekvens	Minskat blodnatrium	
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Nedstämdhet, oro, nervositet, rastlöshet, sömnstörningar inklusive somnolens	Sömnsvårigheter, humörsvängningar (även ångest), depression
	Sällsynta	Förvirring	Förvirring
	Ingen känd frekvens	Uppmärksamhetsstörning	
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel	Sömnighet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Vertigo, parestesi, ageusi, dysgeusi	Tremor, dysgeusi, svimning, hypestesi, parestesi
	Sällsynta	Tremor, balansstörning	
	Mycket sällsynta		Hypertoni, perifer neuropati
	Ingen känd frekvens	Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomotorisk förmåga, brännande känsla, parosmi	Extrapyramidal sjukdom
Ögon	Mindre vanliga	Visuella störningar inklusive dimsyn	Synrubbingar (inklusive diplopi)
	Sällsynta	Konjunktivit	

<b>Systemorganklass</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
Öron och balansorgan	Mindre vanliga		Tinnitus
	Sällsynta	Försämrad hörsel, tinnitus	
Hjärtat	Vanliga		Palpitationer
	Mindre vanliga	Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris eller myokardinfarkt, takykardi, arytm, palpitationer, perifert ödem	Arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
	Mycket sällsynta		Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope	Vallningar
	Mindre vanliga	Blodvallningar	Hypotoni
	Sällsynta	Vaskulär stenosis, hypoperfusion, vaskulit	
	Mycket sällsynta		Vaskulit
	Ingen känd frekvens	Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Rethosta, bronkit, sinusit, dyspné	Dyspné
	Mindre vanliga	Bronkospasm inklusive försämrad astma, täppt näsa	Hosta, rinit
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinal inflammation, matsmältningsbesvär, bukobehag, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar	Buksmärtor, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning)
	Mindre vanliga	Pankreatit (mycket sällsynta fall av dödlig utgång har rapporterats med ACE-hämmare), ökade pankreaszymer, angioödem i tunntarmen, övre magsmärtor inklusive gastrit, förstoppning, muntorrhet	Kräkningar, muntorrhet
	Sällsynta	Glossit	
	Mycket sällsynta		Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
	Ingen känd frekvens	Aftös stomatit	
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Ökning av leverzymer och/eller konjugerat bilirubin	
	Sällsynta	Kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada	
	Mycket sällsynta		Hepatit, gulsot, förhöjda leverzymer*

<b>Systemorganklass</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Ramipril</b>	<b>Amlodipin</b>
	Ingen känd frekvens	Akut leversvikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt)	
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, särskilt makulopapulära	
	Mindre vanliga	Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna pga angioödem få en dödlig utgång, pruritus, hyperhidros	Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, hudutslag, exantem, urtikaria
	Sällsynta	Exfoliativ dermatit, urtikaria, onkolys,	
	Mycket sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion	Angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasiform dermatit, pemfigoida eller lichenoida exantem och enantem, alopeci	Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer, myalgi	Ankelsvullnad, muskelkramper
	Mindre vanliga	Artralgi	Artralgi, myalgi, ryggsmärtor
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, förvärring av tidigare proteinuri, ökning av blodurea och blodkreatinin	Miktionsstörningar, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Övergående erektil impotens, minskat libido	Impotens, gynekomasti
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga		Ödem
	Vanliga	Bröstsmärta, trötthet	Trötthet, asteni
	Mindre vanliga	Pyrex	Bröstsmärtor, värk, sjukdomskänsla
	Sällsynta	Asteni	
Undersökningar	Mindre vanliga		Viktökning, viktninskning

\*oftast i samband med kolestas

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering med ramipril/amlodipin hos människa.

### Relaterat till ramipril:

Symtom associerade med överdosering av ACE-hämmare kan innefatta häftig perifer vasodilatation (med uttalad hypotension, chock), bradykardi, störningar i elektrolytbalansen samt njursvikt. Patienten bör monitoreras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar primär avgiftning (magsköljning, administrering av adsorberande medel) och åtgärder för att återställa hemodynamisk stabilitet, inkluderande administrering av alfa-1-adrenerga agonister eller angiotensin-II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras mycket lite från blodet via hemodialys.

### Relaterat till amlodipin:

Erfarenheterna av avsiktlig överdosering hos människa är begränsade.

#### *Symtom*

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

#### *Behandling*

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa kärntonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visats minska absorptions hastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmare och kalciumantagonister, ATC-kod: C09BB07

#### Ramipril

##### Verkningsmekanism

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensin-converting enzyme; kininas II). I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktor-substansen angiotensin II, liksom det katalyserar nedbrytningen av den aktiva vasodilatorn bradykinin. Minskad angiotensin II bildning och hämning av bradykinin-nedbrytning leder till vasodilatering.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteron-sekretion. Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare var lägre hos svarta (afrokaribiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en hypertensiv population med lågt renin) än hos icke svarta patienter.

##### *Farmakodynamiska effekter*

###### *Antihypertensiv effekt:*

Administrering av ramipril minskar det perifera kärllmotståndet. Generellt är det inte några större förändringar av det renala plasmaflödet eller glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till patienter med hypertoni medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen.

Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkande effekten av en engångsdos inom 1-2 timmar efter oral administrering. Maximal effekt av en engångsdos erhålls vanligtvis efter 3-6 timmar efter oral administrering. Durationen av den antihypertensiva effekten av en engångsdos är vanligtvis 24 timmar. Den maximala antihypertensiva effekten av ramipril vid fortsatt behandling visar sig oftast efter 3 till 4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten bibehålls under långtidsterapi som varar i 2 år. Abrupt utsättande av ramipril orsakar inte en snabb och häftig ökning av blodtrycket.

##### Klinisk effekt och säkerhet

###### *Kardiovaskulär prevention:*

I en preventiv placebokontrollerad studie (HOPE-studien), gavs ramipril som tillägg till standardterapi till mer än 9 200 patienter. Patienter med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom till följd av antingen aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (kranskärlssjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom i anamnesen) eller diabetes mellitus med minst en ytterligare riskfaktor (dokumenterad mikroalbuminuri, hypertoni, förhöjt totalt kolesterol, sänkt HDL-kolesterol eller cigarettökning) inkluderades i studien.

Studien visade att ramipril statistiskt signifikant minskar incidensen av hjärtinfarkt, kardiovaskulär död och stroke, ensamt eller i kombination (primärt kombinerade händelser).

Tabell 1. HOPE-studien: Huvudsakliga resultat				
	Ramipril %	Placebo %	Relativ risk (95 %	p-värde

			konfidensintervall)	
Alla patienter	n = 4 645	N = 4 652		
Primära kombinerade händelser	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Hjärtinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Kardiovaskulär död	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Stroke	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Sekundära end-points				
Död oavsett orsak	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Behov av revascularisering	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Sjukhusinläggning pga instabil angina	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt	3,2	3,5	0,88(0,70-1,10)	0,25
Komplikationer relaterade till diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

MICRO-HOPE-studien, en fördefinierad substudie från HOPE, undersökte effekterna av tillägg av ramipril 10 mg till nuvarande behandlingsregim jämfört med placebo hos 3 577 patienter 55 år eller äldre (utan någon övre åldersgräns), med en majoritet med typ-2-diabetes (och minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor), normotensiva eller hypertensiva.

Den primära analysen visade att 117 (6,5 %) av deltagarna som fick ramipril och 149 (8,4 %) som fick placebo utvecklade manifest nefropati, vilket motsvarar ett RRR på 24 % ; 95 % KI [3-40], p = 0,027.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### Amlodipin

### Verkningsmekanism

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

1) Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.

2) Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

#### Behandling av patienter med hjärtsvikt

Kontrollerade kliniska studier avseende hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV visade att amlodipin inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV och som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV utan kliniska symtom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

#### Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) jämfördes nya läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar jämfördes med tiaziddiuretikum, klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i ålder 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärlssjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärlssjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarehypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: Relativ risk (RR) var 0,98; 95 % CI (0,90–1,07)  $p = 0,65$ . Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % resp. 7,7 %, RR 1,38; 95 % CI [1,25–1,52]  $p < 0,001$ ). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling. RR 0,96 95 % CI (0,89–1,02)  $p = 0,20$ .

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Ramipril

#### *Absorption*

Ramipril absorberas snabbt från mag-tarmkanalen efter oral administrering; maximala plasmakoncentrationer av ramipril nås inom en timme. Baserat på urinmätning är absorptionen minst 56 % och påverkas inte signifikant av föda i mag-tarmkanalen. Biotillgängligheten av den aktiva metaboliten ramiprilat efter oral administrering av 2,5 mg respektive 5 mg ramipril är 45 %. Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat, ramiprils enda aktiva metabolit, nås efter 2-4 timmar efter intag av ramipril. Vid dosering en gång dagligen med vanliga doser av ramipril nås steady state-koncentrationer av ramiprilat i plasma ungefär på den fjärde behandlingsdagen.

#### *Distribution*

Plasmaproteinbindningsgraden för ramipril är ungefär 73 % och för ramiprilat ungefär 56 %.

#### *Metabolism*

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och till diketopiperazin-ester, diketopiperazinsyra, samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

#### *Eliminering*

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. Plasmakoncentrationer av ramiprilat minskar polyfasiskt. På grund av dess potenta, mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociation från enzymet, uppvisar ramiprilat en förlängd terminal eliminationsfas vid väldigt låga plasmakoncentrationer. Efter multipla doser ramipril administrerade en gång dagligen var den effektiva halveringstiden för ramiprilat-koncentrationer 13-17 timmar för doserna på 5-10 mg och längre för de lägre doserna på 1,25-2,5 mg. Den här skillnaden beror på enzymets mättningsbara kapacitet att binda ramiprilat.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)*

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt ramiprilat-clearance är proportionellt relaterat till kreatinin-clearance. Detta ger en ökning av plasmakoncentrationen av ramiprilat, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metaboliseringen av ramipril till ramiprilat förlängd, på grund av minskad aktivitet hos lever-esteraser, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var ökade. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljer sig dock inte från de som ses hos patienter med normal leverfunktion.

#### *Amning*

En peroral 10 mg singeldos ramipril gav ingen detekterbar nivå av ramipril och dess metabolit i bröstmjölken. Effekten av multipla doser är dock inte känd.



## Amlodipin

### *Absorption, distribution och plasmaproteinbindning*

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

### *Metabolism/eliminering*

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av moderssubstanten och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

### *Nedsatt leverfunktion*

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40-60 %.

### *Äldre population*

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Ramipril

Oral administrering av ramipril har inte uppvisat akut toxicitet hos gnagare och hundar. Studier med kronisk oral administrering har gjorts på råttor, hundar och apor. Indikationer på plasmaelektrolytskiftet och förändringar i blodbilden har setts hos 3 arter. Som ett uttryck på ramiprils farmakodynamiska aktivitet har en uttalad förstoring av den juxtaglomerulära apparaten noterats hos hund och apa vid dagliga doser på 250 mg/kg/dag. Råttor, hundar och apor tolererade dagliga doser på 2, 2,5 respektive 8 mg/kg/dag utan skadliga effekter. Reproduktionstoxikologi-studier på råttor, kanin och apa påvisade inte några teratogena egenskaper.

Fertiliteten försämrades inte varken hos han- eller honråttor.

Administrering av ramipril till honråttor under dräktighet och digivning gav upphov till irreversibel njurskada (dilatering av njurbäckenet) hos avkomman vid dagliga doser på 50 mg/kg kroppsvikt eller högre.

Omfattande mutagenicitetstestning med flera olika testsystem har inte givit någon indikation på att ramipril har mutagena eller genotoxiska egenskaper. Irreversibla njurskador har observerats hos mycket unga råttor som fått en engångsdos av ramipril.

### Amlodipin

#### *Reproduktionstoxikologi:*

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

#### *Nedsatt fertilitet:*

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>).

I en annan studie på råttor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

#### *Carcinogenes, mutagenes:*

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor. Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\*Beräknat på en patientvikt på 50 kg

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Hypromellos 6cP

Pregelatiniserad majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat (E470b)

#### Kapselskal

*5 mg/5 mg hårda kapslar och 10 mg/5 mg hårda kapslar*

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Gelatin

Svart bläck (shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), svart järnoxid (E172))

*5 mg/10 mg hårda kapslar*

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gelatin

Svart bläck (shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), svart järnoxid (E172))

*10 mg/10 mg hårda kapslar*

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gelatin

Vitt bläck (shellack (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid (E525), titandioxid (E171))

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (OPA/aluminium/PVC//aluminiumfolie): 30, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar, i en kartong.

Endos-blisters (OPA/aluminium/PVC//aluminiumfolie): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 hårda kapslar, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/5 mg: 34105

5 mg/10 mg: 34106

10 mg/5 mg: 34107

10 mg/10 mg: 34108

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.06.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 13.3.2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26.9.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).