

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ramdacordia, 5 mg/5 mg, kõvakapslid
Ramdacordia, 10 mg/5 mg, kõvakapslid
Ramdacordia, 5 mg/10 mg, kõvakapslid
Ramdacordia, 10 mg/10 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ramdacordia, 5 mg/5 mg, kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg ramipriili ja 5 mg amlodipiini (6,95 mg amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kõvakapsel sisaldab 0,048 mg võlupunast AC (E 129) ja vähem kui 23 mg naatriumi.

Ramdacordia, 10 mg/5 mg, kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 10 mg ramipriili ja 5 mg amlodipiini (6,95 mg amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kõvakapsel sisaldab 0,038 mg võlupunast AC (E 129) ja vähem kui 23 mg naatriumi.

Ramdacordia, 5 mg/10 mg, kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 5 mg ramipriili ja 10 mg amlodipiini (13,9 mg amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kõvakapsel sisaldab 0,25 mg asorubiini (E122) ja vähem kui 23 mg naatriumi.

Ramdacordia, 10 mg/10 mg, kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab 10 mg ramipriili ja 10 mg amlodipiini (13,9 mg amlodipiinbesilaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga kõvakapsel sisaldab 0,64 mg asorubiini (E122) ja vähem kui 23 mg naatriumi.

INN. *Ramiprilum, amlodipinum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Ramdacordia 5 mg/5 mg, kõvakapslid

Märgistusega, kinnised *Coni Snap*-tüüpi, suurusega 3 kõvad želatiinkapslid läbipaistmatu ametüstivärvi keha ja läbipaistmatu ametüstivärvi kaanega, milles on valge või peaaegu valge, lõhnatu või peaaegu lõhnatu granuleeritud pulber, mehhaaniliste lisanditeta.

Ramdacordia 10 mg/5 mg, kõvakapslid

Märgistusega, kinnised *Coni Snap*-tüüpi, suurusega 0 kõvad želatiinkapslid läbipaistmatu ihuvärvi keha ja läbipaistmatu ametüstivärvi kaanega, milles on valge või peaaegu valge, lõhnatu või peaaegu lõhnatu granuleeritud pulber, mehhaaniliste lisanditeta.

Ramdacordia 5 mg/10 mg, kõvakapslid

Märgistusega, kinnised *Coni Snap*-tüüpi, suurusega 0 kõvad želatiinkapslid läbipaistmatu ihuvärvi keha ja läbipaistmatu kastanpruuni kaanega, milles on valge või peaaegu valge, lõhnatu või peaaegu lõhnatu granuleeritud pulber, mehhaaniliste lisanditeta.

Ramdacordia 10 mg/10 mg, kõvakapslid

Märgistusega, kinnised *Coni Snap*-tüüpi, suurusega 0 kõvad želatiinkapslid läbipaistmatu kastanpruuni keha ja läbipaistmatu kastanpruuni kaanega, milles on valge või peaaegu valge, lõhnatu või peaaegu lõhnatu granuleeritud pulber, mehhaaniliste lisanditeta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel nende toimeainete samade annuste samaaegne manustamine tagab piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ramdacordia on näidustatud patsientidele, kelle vererõhku kontrollivad piisavalt erinevalt manustatavad ühekomponendilised preparaadid, mis sisaldavad samas annuses toimeainet, kui soovitatav fikseeritud annusega kombinatsioonravim.

Soovitatavaks ööpäevaseks annuseks on üks kapsel määratud toimeainesisaldusega.

Fikseeritud annusega kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Kui annuse kohandamine on vajalik, võib seda teha ainult ravimi üksikkomponentidega. Alles pärast seda, kui sobivad annused on kindlaks määratud, võib üle minna Ramdacordia uuele fikseeritud annuse kombinatsioonile.

Patsientide eripopulatsioonid

Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Diureetikumidega ravitavate patsientide korral tuleb olla ettevaatlik, sest neil võib tekkida vedeliku- ja/või soolakadu. Tuleb jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumisisaldust seerumis.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi *ramipriiliga* alustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all, maksimaalseks ööpäevaseks annuseks on 2,5 mg ramipriili.

Maksakahjustuse korral võib *amlodipiini* eliminatsioon olla aeglasem. Amlodipiini täpseid soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud, kuid ravimit tuleb eeltoodust tulenevalt nendele patsientidele manustada eriti ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Optimaalse alg- ja säilitusannuse määramiseks neerukahjustusega patsientidel tuleb annuseid kohandada individuaalselt ramipriili ja amlodipiini annuste eraldi tiitrimise teel (detailsem info vt vastava toimeaine ravimi omaduste kokkuvõtte).

Neerukahjustusega patsientidel peab *ramipriili* ööpäevane annus põhinema kreatiniini kliirensil:

- kui kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min, ei ole algannuse kohandamine vajalik; maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg;
- kui kreatiniini kliirens on < 60 ml/min ja hemodialüüsravi saavatel hüpertensiivsetel patsientidel, soovatakse Ramdacordiat ainult nendele, kellele määrati 2,5 mg või 5 mg ramipriili optimaalse

säilitusannusena annuse tiitrimise ajal. Hemodialüüsravi saavatel patsientidel tuleb ravimit manustada mõni tund pärast hemodialüüsi seansi.

Neerukahjustusega patsientidel ei ole *amlodipiini* annuste kohandamine vajalik.

Amlodipiin ei ole dialüüsitav. Dialüüsi saavatele patsientidele tuleb amlodipiini manustada eriti ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Ravi ajal Ramdacordiaga tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumis kaaliumisisaldust. Neerutalitluse halvenemise korral tuleb Ramdacordia manustamine lõpetada ja selle komponente tuleks manustada kohandatud annustes.

Eakad

Ramipriili algannused peaksid olema väiksemad ning järgnevate annuste tiitrimine järk-järguline kõrvaltoimete suurema võimalikkuse tõttu. Ramdacordia manustamine väga eakatele ja pöduratele patsientidele ei ole soovitatav.

Eakatele võib manustada *amlodipiini* tavalisi annuseid, kuid annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ramdacordiat ei soovitata kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Antud hetkel teadaolevad andmed *ramipriili* kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Ramdacordiat tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt, iga päev samal ajal kas koos toiduga või ilma. Seda ei tohi närida ega purustada. Kapsel tuleb alla neelata koos piisava koguse vedelikuga (nt joogiveega). Seda ei tohi võtta koos greibimahlaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Seoses ramipriiliga:

- anamneesis angioödeem (pärilik, idiopaatiline või varasem angioödeem seoses raviga AKE inhibiitorite või angiotensiin-II retseptoritega (AIIRA-d));
- samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi ramipriiliga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5);
- ekstrakorporealsed ravimeetodid, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5);
- märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa toimiva neeru korral;
- raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6);
- hüpotensiivsed või hemodünaamiliselt ebastabiilses seisundis patsiendid.

Ramdacordia samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Seoses amlodipiiniga:

- raske hüpotensioon;
- šokk (sh kardiogeenne šokk);
- südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raskekujuline aordi stenoos);
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

Seoses Ramdacordiaga:

- ülitundlikkus amlodipiini, dihüdropüridiini derivaatide, ramipriili või mis tahes muu AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses ramipriiliga

Patsientide erirühmad

Rasedus

AKE inhibiitorite, näiteks ramipriili, või angiotensiin-II retseptori antagonistide (AIIRA-d) kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist AKE inhibiitorite/AIIRA-dega peetakse vältimatuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia mõnele muule antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise osas tõendatud ohutusprofiil. Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi AKE inhibiitorite / AIIRA-dega viivitamatult lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Hüpotensioonist eriti ohustatud patsiendid

- Tugevalt aktiveerunud reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemiga patsiente ohustab väljendunud vererõhu langus ja neerufunktsiooni halvenemine AKE pärssimise tõttu, eriti kui AKE inhibiitorit või kaasuvat diureetikumi manustatakse või annust suurendatakse esimest korda.

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi märkimisväärne aktiveerumine on ootuspärane ja meditsiiniline järelvalve koos vererõhu jälgimisega vajalik nt alljärgnevatel juhtudel:

- raske hüpertensiooniga patsiendid;
- dekompenseeritud südame paispuudulikkusega patsiendid;
- hemodünaamiliselt olulise ventrikulaarse sisse- või väljavoolu takistusega patsiendid (nt aordi- või mitraalklapi stenoos);
- unilateraalse neeruarteri stenoosi ja teise funktsioneeriva neeruga patsiendid;
- vedeliku- või soolavaegusega või sellest ohustatud patsiendid (sh diureetikumidega ravitavad patsiendid);
- maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid;
- suuremahulise kirurgia korral või anesteesia korral ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni.

Üldiselt soovitatakse dehüdratatsiooni, hüpovolemia või sooladefitsiidi korrigeerimist enne ravi alustamist (südamepuudulikkusega patsientidel peab sellist korrigeerimist siiski hoolega kaaluma vedelikumahu ületäiteohtu tõttu).

- Müokardiinfarktjärgne mööduv või püsiv südamepuudulikkus.
- Ägeda hüpotensiooni korral südame- või ajuisheemiast ohustatud patsiendid.

Ravi algfaasis on vajalik spetsiaalne meditsiiniline järelvalve.

Eakad

Vt lõik 4.2.

Kirurgia

Üks päev enne kirurgiat soovitatakse võimalusel katkestada ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega, nagu ramipriil.

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni tuleb hinnata enne ravi algust ja ravi ajal ning kohandada ravimi annust, eelkõige esimestel ravinädalatel. Eriti hoolikalt tuleb jälgida neerukahjustusega patsiente (vt lõik 4.2). On

neerufunktsiooni kahjustuse oht, eriti südame paispuudulikkusega patsientidel või pärast neerusiirdamist.

Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitorite, sh. ramipriiliga ravitavatel patsientidel on teatatud angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8).

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast Ramdacordia annust. Ravi Ramdacordiaga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Angioödeemi korral tuleb ravi ramipriiliga katkestada.

Kiirelt peab alustama erakorralist ravi. Patsienti tuleb jälgida vähemalt 12...24 tundi ning koju võib lubada alles pärast kõigi sümptomite taandumist.

AKE inhibiitorite, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on teatatud intestinaalse angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Need patsiendid kaebavad kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma).

Desensitisatsiooniga anafülaktilised reaktsioonid

AKE pärssimise korral suureneb anafülaktiliste ja anafülaktoidsete reaktsioonide tõenäosus ning raskuste putukamürkide ja teiste allergeenide suhtes. Enne desensitisatsiooni tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist ramipriiliga.

Elektrolüütide kontroll: hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitorite, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on täheldatud hüperkaleemiat. AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda patsientidel, kellel on neerutalitluse häire, vanus üle 70 aasta, kontrollimatu suhkurdiabeet, seisundid, nagu vedelikupuudus, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid), kaaliumi säästvaid diureetikume ja teisi plasma kaaliumisisaldust suurendavaid toimeaineid (nt hepariin, trimetoprim, kotrimoksasool, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina, ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid). Kui loetletud ainete samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust. AKE inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Elektrolüütide kontroll: hüponatreemia

Mõnedel patsientidel, keda ravitakse ramipriiliga, on täheldatud antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sündroomi (*Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone*, SIADH) ja sellest tulenevat hüponatreemiat. Eakatel ja teistel patsientidel, kellel on oht hüponatreemia tekkeks, on soovitatav regulaarselt kontrollida seerumi naatriumisisaldust.

Neutropeenia/agranulotsütoos

Harva on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat, teatatud on ka luuüdi supressioonist. Võimaliku leukopeenia avastamiseks on soovitatav jälgida vere valgeliblede arvu. Sagedasemat kontrolli soovitatakse ravi alguses, neerufunktsiooni kahjustusega ja kaasuva

kollageenhaigusega (nt erütematoosne luupus või skleroderma) patsientidel ning kõigil isikutel, keda ravitakse samaaegselt teiste verepilti mõjutada võivate ravimitega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Etnilised eripärad

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel patsientidel. Sarnaselt teiste AKE inhibiitoritega võib ramipriil langetada mustanahalistel patsientidel vererõhku vähem efektiivselt, tõenäoliselt seoses väikese reniinisaldusega hüpertensiooni suuremast esinemissagedusest mustanahaliste populatsioonis.

Köha

Teatatud on köha tekkest seoses AKE inhibiitorite kasutamisega. Köha on iseloomult mitteproduktiivne, püsiv ja taandub pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitorist tingitud köhaga tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Vt lõik 4.2.

Renii-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine

On tõendeid, et samaaegne AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite või aliskireeni kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja halvenenud neerufunktsiooni (sealhulgas äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei ole RAAS-i kahekordne blokeerimine AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite või aliskireeni kombineeritud kasutamise abil soovitatav (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordne blokaadravi on hädavajalik, tuleb seda teha ainult arsti järelevalve all ja sageli tuleb kontrollida neerufunktsiooni, elektrolüütide sisaldust ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptorite blokaatoreid ei tohi samal ajal kasutada diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Seoses amlodipiiniga

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi korral pole kindlaks määratud.

Patsientide erirühmad

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatlikult. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajaline platseebokontrolliga uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel oli kopsuturse esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga suurenenud (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kasutada kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, ettevaatlikult, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete häirete riski ja suremust.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja ravimi kontsentratsioon (AUC) suurem; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada väikseimate terapeutiliste annustega ja tuleb olla ettevaatlik nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglane annuse tiitrimine ning hoolikas ravi jälgimine.

Eakad

Eakatel patsientidel tuleb annuseid suurendada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Nendel patsientidel võib amlodipiini kasutada tavalistes annustes. Muudatused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse astmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Erihoiatused abiainete osas

Ramdacordia 5mg/5mg ja 10mg/5mg kõvakapslid sisaldavad värvainet võlupunane AC (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ramdacordia 5 mg/10 mg ja 10 mg/10 mg kõvakapslid sisaldavad asorubiini (E122), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seoses ramipriiliga

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Ekstrakorporealsed ravitoimingud, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ning väikese tihedusega lipoproteiinide aferees dekstraansulfaadiga, raske anafülaktoitse reaktsiooni suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3). Kui niisugune ravi osutub vajalikuks, peab kaaluma teist tüüpi dialüüsimembraani või teise ravimrühma antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski: AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja teised vereplasma kaaliumisisaldust suurendavad toimeained (sh angiotensiin II antagonistid, takroliimus, tsüklosporiin, hepariin)

Võib tekkida hüperkaleemia, mistõttu peab hoolikalt jälgima seerumi kaaliumisisaldust.

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel ramipriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka ramipriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. AKE-inhibiitoreid ja trimetoprimi või sulfametoksasooli fikseeritud kombinatsiooni trimetoprimiga (kotrimoksasool) saavatel patsientidel täheldati hüperkaleemia suuremat esinemist. Seetõttu ei ole ramipriili kombinatsioon ülalnimetatud ravimitega soovitatav. Kui koosmanustamine on näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega ning jälgides pidevalt seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Antihüpertensiivsed ravimid (nt diureetikumid) ja teised ained, mis võivad alandada vererõhku (nt nitraadid, tritsüklilised antidepressandid, anesteetikumid, äge alkoholitarbimine, baklofeen, alfusosiin, doksasosiin, prasosiin, tamsulosiin, terasosiin)

Hüpotensiooniohu võimendumine on ootuspärane (vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

Reniiini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite või aliskireeniga

Kliinilised andmed on näidanud, et reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokeerimine AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite blokaatorite või aliskireeni kombineeritud kasutamisega on seotud suurema kõrvaltoimete, nagu hüpotensiooni, hüperkaleemia ja halvenenud neerufunktsiooni (sh äge neerupuudulikkus) esinemissagedusega võrreldes ainult ühe RAAS-i toimiva aine kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Vasopressiivsed sümpatomimeetikumid ja teised ained (nt isoproterenool, dobutamiin, dopamiin, epinefriin), mis võivad vähendada ramipriili antihüpertensiivset toimet
Soovitav on jälgida vererõhku.

Allopurinool, immunosupressandid, kortikosteroidid, prokaiinamiid, tsütostaatikumid ja teised ained, mis võivad mõjutada verepilt

Hematoloogiliste reaktsioonide suurem tõenäosus (vt lõik 4.4).

Liitiumisoolad

AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist, mistõttu liitiumi toksilisus võib suurened. Peab jälgima liitiumisisaldust.

Diabeedivastased ravimid, sh insuliin

Võimalikud on hüpoplükeemilised reaktsioonid. Soovitav on jälgida vere glükoosisisaldust.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape

Ramipriili antihüpertensiivse toime nõrgenemine on eeldatav. Lisaks võib samaaegne ravi AKE inhibiitorite ja MSPVA-dega suurendada neerufunktsiooni halvenemist ning hüperkaleemia ohtu.

Angioödeemi riski suurendavad ravimid

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil), mTOR-i inhibiitoritega (nt temsiroliimus, everoliimus, siroliimus) ja DPP-IV inhibiitoritega (vildagliptiin) võib suurendada angioödeemi riski. Ravi alustamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Koostoimed amlodipiiniga

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, antifungaalsed asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib märkimisväärselt suurendada amlodipiinisaldust. Sellised farmakokineetilised variatsioonid võivad eakatel olla kliiniliselt rohkem väljendunud. Kliiniline jälgimine ja raviannuse kohandamine võib seega olla vajalik.

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Patsientidel, kes kasutavad klaritromütsiini koos amlodipiiniga, esineb suurenenud hüpotensiooni tekkerisk. Amlodipiini ja klaritromütsiini samaaegsel kasutamisel on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

CYP3A4 indutseerijad

Amlodipiini plasmakontsentratsioon võib varieeruda teadaolevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ja kaaluda raviannuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna *Hypericum perforatum*) puhul.

Greip või greibimahla

Amlodipiini manustamine koos greibi või greibimahla ei ole soovitatav, sest mõnedel patsientidel võib amlodipiini biosaadavaus suurened, mille tagajärjel tugevneb vererõhku langetav toime.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on täheldatud pärast verapamiili ja veenisise dantroleeni manustamist hüperkaleemiast tingitud letaalsed ventrikulaarsed fibrillatsioonid ja kardiovaskulaarsed kollapsid. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatorite, nagu amlodipiin, samaaegset manustamist nendele patsientidele, kes on vastuvõtlikud pahaloomulisele hüpertermiale ja kes saavad pahaloomulise hüpertermia ravi.

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Antihüpertensiivsete omadustega ravimid

Amlodipiini vererõhku langetav toime lisandub teiste antihüpertensiivsete ravimite vererõhku langetavale toimele.

Takroliimus

Amlodipiiniga samaaegsel manustamisel esineb suurem risk vere takroliimusesisalduse suurenemiseks. Et ära hoida takroliimuse toksilist toimet, tuleb takroliimusega ravitud patsientidel amlodipiini manustamisel jälgida vere takroliimusesisaldust ja vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimet ei ole uuritud tervetel vabatahtlikel ega teistel patsientidel, välja arvatud neerutrantsplantaadiga patsiendid, kellel täheldati muutuvat tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Neerutrantsplantaadiga amlodipiini kasutavatel patsientidel tuleb jälgida tsüklosporiinisaldust ja vajaduse korral vähendada tsüklosporiini annust.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduv koosmanustamine suurendas 77% võrra simvastatiinisaldust võrreldes sellega, kui manustati ainult simvastatiini. Amlodipiini kasutavatel patsientidel peab simvastatiini maksimaalne ööpäevane annus piirduma 20 mg.

Atorvastatiin, digoksiin või varfariin

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid

mTOR-i inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus, on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR-i inhibiitorite ekspositsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Seoses ramipriiliga

Ramipriili kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4), selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Epidemioloogilised andmed AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta pärast kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud, kuigi riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on kinnitust leidnud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab teadaolevalt inimese lootetoksilisust (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ning neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud raseduse teisest trimestrist alates, soovitatakse kontrollida neerufunktsiooni ja koljut ultraheliuuringuga. Vastsündinuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seoses amlodipiiniga

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole kindlaks määratud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Kasutamine raseduse ajal on soovitatav vaid juhul, kui ohutum alternatiiv puudub ja haigus ise on ema ning loote jaoks ohtlikum.

Imetamine

Seoses ramipriiliga

Kuna andmed ramipriili kasutamise kohta imetamise ajal on ebapiisavad (vt lõik 5.2), ei ole ramipriili kasutamine soovitatav ja eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, mille imetamisaegsed ohutusprofiilid on paremini teada, eelkõige vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

Seoses amlodipiiniga

Amlodipiin imendub rinnapiima. Imikute saadav annus ema annusega võrreldes jääb hinnanguliselt kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini mõju imikutele on teadmata. Rinnaga toitmise jätkamine/katkestamine või ravi jätkamine/katkestamine amlodipiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja amlodipiini ravi kasu emale.

Fertiilsus

Seoses amlodipiiniga

Mõnedel patsientidel, keda raviti kaltsiumikanali blokaatoritega, täheldati pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosidi pea struktuuris. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on ebapiisavad. Ühes rottidel tehtud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned kõrvaltoimed (nt pearinglus, peavalu, väsimus või liiveldus) võivad kahjustada patsiendi keskendumis- ja reaktsioonivõimet ning osutada seetõttu ohtlikeks olukordades, kus nimetatud võimed on eriti tähtsad (nt sõiduki juhtimine või masinate kasutamine).

Seda võib juhtuda eelkõige ravi alguses või ravimi vahetamisel teiste ravimite vastu. Annuse esmakordse manustamise või annuse suurendamise järel ei ole soovitatav mitme tunni jooksul juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ramipriil

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal ramipriiliga on vere kaaliumisisalduse suurenemine, peavalu, pearinglus, hüpotensioon, ortostaatilise vererõhu langus, sünkoop, ebaproduktiivne ärritav köha, bronhiit, sinusiit, düspnoe, seedetrakti põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia,

kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, lööve, eelkõige makulopapulaarne, lihasspasmid, müalgia, valu rinnus, väsimus. Tõsiste kõrvaltoimetena on teada agranulotsütoos, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia, südamelihase infarkt, angioödeem, vaskuliit, bronhospasm, äge pankreatiit, maksapuudulikkus, äge neerupuudulikkus, hepatiit, eksfoliatiivne dermatiit, toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem.

Amlodipiin

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal amlodipiiniga on unisus, pearinglus, peavalu, palpitatsioonid, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigese turse, tursed ja väsimus. Tõsiste kõrvaltoimetena on teada leukopeenia, trombotsütopeenia, südamelihase infarkt, kodade fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia, vaskuliit, äge pankreatiit, hepatiit, angioödeem, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit ja Stevensi-Johnsoni sündroom.

Kõrvaltoimed, mis on täheldatud toimeainete eraldi kasutamise ajal, on määratletud järgmise esinemissageduse järgi:

Väga sage $\geq 1/10$

Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$

Väga harv $< 1/10\ 000$

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Ramipriil	Amlodipiin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Eosinofiilia	
	Harv	Vere valgeliblede arvu vähenemine (sh neutropeenia või agranulotsütoos), erütrotsüütide arvu vähenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine	
	Väga harv		Leukopeenia, trombotsütopeenia
	Teadmata	Luuüdi kahjustus, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia	
Immuunsüsteemi häired	Väga harv		Allergilised reaktsioonid
	Teadmata	Anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid, antinukleaarsete antikehade sisalduse suurenemine	
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	Antidiureetilise hormooni ebaadekvaatse sekretsiooni sündroom (SIADH)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vere kaaliumisisalduse suurenemine	
	Aeg-ajalt	Anoreksia, söögiisu vähenemine	
	Väga harv		Hüperglükeemia
	Teadmata	Vere naatriumisisalduse vähenemine	
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäired, sh unisus	Meeleolu muutused (sh ärevus), unetus, depressioon
	Harv	Segasusseisund	Segasus

	Teadmata	Tähelepanuhäired	
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus	Peavalu, pearinglus, unisus (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Vertigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia	Treemor, düsgeusia, sünkoop, hüpesteesia, paresteesia
	Harv	Treemor, tasakaaluhäired	
	Väga harv		Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia
	Teadmata	Tserebraalne isheemia, sh isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse halvenemine, põletustunne, parosmia	Ekstrapüramidaalsed häired
Silma kahjustused	Sage		Nägemishäired (sh kahelinägemine)
	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh hägune nägemine)	
	Harv	Konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt		Tinnitus
	Harv	Kuulmishäired, tinnitus	
Südame häired	Sage		Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Müokardi isheemia, sh stenokardia või müokardiinfarkt, tahhükardia, arütmia, palpitatsioonid, perifeerne ödeem	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)
	Väga harv		Südamelihase infarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, minestus	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Nahaõhetus	Hüpotensioon
	Harv	Vaskulaarne stenoos, hüpoperfusioon, vaskuliit	
	Väga harv		Vaskuliit
	Teadmata	Raynaud' sündroom	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Mitteproduktiivne kuiv köha, bronhiit, sinusiit, düspnoe	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Bronhospasm, sh bronhiaalastma ägenemine, ninakinnisus	Riniit, köha
Seedetrakti häired	Sage	Gastrointestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Iiveldus, kõhuvalu, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), pankrease ensüümide sisalduse suurenemine, peensoole angioödeem, ülakõhu valu, sh gastriit, kõhukinnisus, suukuivus	Oksendamine, suukuivus
	Harv	Glossiit	
	Väga harv		Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
	Teadmata	Aftiline stomatiit	
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksaensüümide ja/või konjugeeritud bilirubiinisalduse suurenemine	

	Harv	Kolestaatiline kollatõbi, hepatotsellulaarsed kahjustused	
	Väga harv		Kollatõbi*, hepatiit*, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*
	Teadmata	Äge maksapuudulikkus, kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (fataalne tagajärg on olnud väga erandlik)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, eelkõige makulopapulaarne	
	Aeg-ajalt	Angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; pruritus, hüperhidroos	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutus, hüperhidroos, pruritus, lööve, eksanteem, urtikaaria
	Harv	Eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühhoolüüs	
	Väga harv	Valgustundlikkuse reaktsioonid	Angioödeem, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi ägenemine, psoriasiformne dermatiit, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, alopeetsia	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaskrambid, müalgia	Hüppeliigese turse, lihaskrambid
	Aeg-ajalt	Artralgia	Artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, olemasoleva proteiinuuria halvenemine, vere ureasisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Mööduv erektilne impotentsus, libiido nõrgenemine	Impotentsus, günekomastia
	Teadmata	Günekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage		Ödeem
	Sage	Valu rindkeres, väsimus	Väsimus, jõuetus
	Aeg-ajalt	Palavik	Valu rindkeres, valud, halb enesetunne
	Harv	Asteenia	
Uuringud	Aeg-ajalt		Kehakaalu vähenemine või suurenemine

*Enamasti koos kolestaasiga

Seoses rampiriiliga

Lapsed

Rampiriili ohutust jälgiti kahes kliinilises uuringus 325-l lapsel ja noorukil vanuses 2...16 aastat. Kuigi kõrvaltoimete olemus ja raskus on täiskasvanute omadega sarnane, esines lastel rohkem järgmisi kõrvaltoimeid:

Tahhükardia, ninakinnisus ja nohu; lastel „sage“ (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja täiskasvanutel „aeg-ajalt“ (st $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Konjunktiviit; lastel „sage“ (st $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja täiskasvanutel „harv“ (st $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Treemor ja urtikaaria; lastel „aeg-ajalt“ (st $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja täiskasvanutel „harv“ (st $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Rampiriili üldine ohutusprofiil lastel ei erine oluliselt täiskasvanute ohutusprofiilist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Seoses ramipriiliga

Sümptomid

AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomid võivad hõlmata ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni (koos väljendunud hüpotensiooni, šokiga), bradükardiat, elektrolüütide häireid ja neerupuudulikkust.

Ravikorraldus

Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravi peab olema sümptomaatiline ning toetav. Soovituslike meetmete hulka kuuluvad esmane detoksifikatsioon (maoloputus, adsorbentide manustamine) ja hemodünaamika stabiilsuse taastamisele suunatud abinõud, kaasa arvatud alfa 1 adrenergiliste agonistide või angiotensiin II (angiotensinamiid) manustamine. Ramipriilaat, ramipriili aktiivne metaboliit, eraldub üldvereringest hemodialüüsi teel halvasti.

Seoses amlodipiiniga

Tahtliku üleannustamise osas inimestel on vähe kogemusi.

Sümptomid

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et suur üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni, võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Kirjeldatud on väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sh surmaga lõppevat šokki.

Ravikorraldus

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik südameveresoonekonda toetav aktiivne ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sage jälgimine, jäsemete ülestõstmine ning ringleva veremahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanali blokaadi toimeid.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervetel vabatahtlikel on aktiveeritud söe kasutamine kuni 2 tunni möödumisel 10 mg amlodipiini manustamisest toonud tõendatult kaasa amlodipiini imendumiskiiruse vähenemise.

Kuivõrd amlodipiin seondub suures osas valkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: AKE inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC kood: C09BB07

Ramipriili toimetehhanism

Ramipriilaat, eelravim ramipriili aktiivne metaboliit, pärsib ensüümi dipeptidüülkarboksüpeptidaas I (sünonüümid: angiotensiini konverteeriv ensüüm, kininaas II). See ensüüm katalüüsib plasmas ja kudedes angiotensiin I muutumist aktiivseks vasokonstriksiooni põhjustavaks aineks angiotensiin II ning aktiivse vasodilataatori bradükiniini lõhustamist. Vähenenud angiotensiin II teke ja bradükiniini lõhustamise pärssimine põhjustavad vasodilatatsiooni.

Kuna angiotensiin II stimuleerib ka aldosterooni vabanemist, põhjustab ramipriilaat aldosterooni sekretsiooni vähenemist. Ravivastus monoterapiale AKE inhibiitoriga oli nõrgem mustanahalistel (afro-ameerika) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt väikese reniinisaldusega hüpertensiivne populatsioon) kui mittemustanahalistel patsientidel.

Farmakodünaamilised toimed

Ramipriili manustamine põhjustab perifeerse arteriaalse vastupanu märgatavat vähenemist. Üldjuhul neerude plasmaperfusioon ja glomerulaarfiltratsiooni kiirus oluliselt ei muutu. Ramipriili manustamisel kõrgvererõhutõvega patsientidele alaneb vererõhk nii pikali- kui püstiasendis ilma südame löögisageduse kompensatoorse suurenemiseta.

Suuremal osal patsientidest saabub ühekordse annuse antihüpertensiivne toime 1...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Ühekordse annuse maksimaalne efekt saavutatakse tavaliselt 3...6 tundi pärast suukaudset manustamist. Ühekordse annuse antihüpertensiivne toime kestab tavaliselt 24 tundi.

Maksimaalne antihüpertensiivne toime kestva ravi korral ramipriiliga ilmneb üldiselt 3...4 nädala pärast. On näidatud, et antihüpertensiivne toime püsib pikaajalise ravi korral, mis kestab 2 aastat.

Ramipriili manustamise järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina kiiret ja ülemääraast vererõhu tõusu.

Kahes suures randomiseeritud kontrollitud uuringus [ONTARGET (*ON*going *Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)] uuriti AKE-inhibiitori ja angiotensin II retseptori blokaatori kombinatsiooni kasutamist.

Uuring ONTARGET viidi läbi eelneva kardiovaskulaarse või tserebrovaskulaarse haiguse või 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kus haigusega kaasnes lõpporgani kahjustus. VA NEPHRON-D oli uuring 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Need uuringud ei näidanud oluliselt paremat toimet neerudele ja/või kardiovaskulaarsele lõpptulemile ning suremusele, kuid võrreldes monoterapiaga täheldati suuremat hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski. Arvestades nende ravimite sarnaseid farmakodünaamilisi toimeid, on need tulemused asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite kohta.

Seetõttu ei tohi AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid diabeetilise nefropaatiaga patsientidel samal ajal kasutada.

Uuringu ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) eesmärk oli uurida aliskireeni lisamisest AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori blokaatori standardravile saadavat kasu 2. tüüpi diabeediga ja kroonilise neeruhaiguse, kardiovaskulaarse haiguse või mõlemaga patsientidel. Suurema kõrvaltoimete riski tõttu lõpetati uuring varakult. Kardiovaskulaarset suremust ja insulti esines võrreldes platseeborühmaga aliskireenirühmas arvuliselt sagedamini ning kõrvaltoimed ja rasked huvipakkuvad kõrvaltoimed (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni kahjustus) esinesid võrreldes platseeborühmaga oluliselt sagedamini aliskireenirühmas.

Lapsed

244-l 6...16-aastaselt hüpertensiooniga (73% primaarne hüpertensioon) lapsel tehtud randomiseeritud topeltplimedes platseebokontrolliga kliinilises uuringus manustati patsientidele väikeses, keskmises või suures annuses ramipriili, et saavutada ramipriilaadi plasmakontsentratsioon, mis vastaks täiskasvanute annusevahemikule 1,25 mg, 5 mg ja 20 mg, kehamassi alusel. 4. nädala lõpuks ei langetanud ramipriil süstoolset vererõhku, kuid langetas suurimas annuses diastoolset vererõhku. Nii keskmises kui ka suures annuses manustatud ramipriil langetas oluliselt süstoolset ja diastoolset vererõhku lastel, kellel oli kinnitatud hüpertensioon.

Seda toimet ei täheldatud 4-nädalases annuse suurendamisega randomiseeritud topeltplimedes platseebokontrolliga uuringus 218-l 6...16-aastaselt lapsel (75% primaarne hüpertensioon), kus nii diastoolne kui ka süstoolne vererõhk langes mõõdukalt, kuid mitte statistiliselt oluliselt algatasemeni kõigis kolmes kehamassi alusel määratud ramipriili uuritud annuses [väike annus (0,625...2,5 mg), keskmine annus (2,5...10 mg) või suur annus (5...20 mg)]. Uuritud laste puhul ei olnud ramipriilil lineaarset sõltuvust annusest.

Amlodipiini toimemehhanism

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiiooni antagonist) ning pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese toimega veresoonte silelihaste lõõgastamiseks.

Hüpertooniahaigetel tagab ühekordne ööpäevane annus vererõhu kliiniliselt olulise languse nii lamavas kui ka seisvas asendis kogu 24 tunniks. Toime aeglase alguse tõttu ei teki amlodipiini manustamisel ägedat hüpotensiooni.

Amlodipiini kasutamist ei ole seostatud metaboolsete kõrvaltoimetega või plasmalipiidide sisalduse muutusega, ning see sobib kasutamiseks astmat, diabeeti või podagrat põdevatel patsientidel.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamilistes ja kontrollitud kliinilistes koormusuuringutes NYHA klass II...IV südamepuudulikkusega patsientidel näidati, et amlodipiini kasutamine ei halvendanud nende kliinilist seisundit. Seda hinnati koormustestide, südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja teiste kliiniliste sümptomite põhjal.

Platseeboga kontrollitud uuringus (PRAISE) NYHA klass III...IV südamepuudulikkusega patsientidel, kes said samaaegselt digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näidati, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega seotud suremuse ega kombineeritud haigestumuse ja suremuse riski.

Pikaajalises platseeboga kontrollitud amlodipiini jätkuuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, kellel ei olnud südame isheemiatõbe või puudusid sellele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivne leid ja kes said ravi AKE inhibiitorite, digitaalsete ja diureetikumidega stabiilses annuses, ei mõjutanud amlodipiin üldist kardiovaskulaarset suremust. Samas uurimisrühmas seostati amlodipiini kasutamist suurenenud riskiga kopsuturse tekkeks.

Südameinfarkti ennetava ravi uuring (ALLHAT)

Randomiseeritud topeltplime haigestumuse-suremuse uuring nimega „Antihüpertensiivne ja lipiididesisaldust vähendav ravi infarkti ennetamiseks“ (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT) viidi läbi, et võrrelda uusi ravimeetodeid. Kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidel kasutati esmavaliku ravimitena amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) ja seda võrreldi tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 eluaastat või enam ja neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Lisaks esines nendel patsientidel vähemalt üks täiendav südame koronaartõve riskifaktor, sh eelnev müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne liitumist uuringuga) või mõni teine registreeritud ateroskleroosiline südame koronaartõve risk (kokku 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia abil diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine (21,9%).

Esmane tulemusnäitaja oli surmaga lõppenud südame koronaartõve juhtumite või surmaga mittelõppenud südamelihase infarktide arv. Nende esmaste tulemusnäitajate põhjal ei täheldatud erinevusi amlodipiinil ja kloortalidoonil põhineval ravil, RR 0,98 95% CI (0,90...1,07) p = 0,65. Teiseste tulemusnäitajate hulgas oli südamepuudulikkuse esinemissagedus (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) amlodipiini rühmas oluliselt suurem võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25...1,52] p < 0,001). Kuid amlodipiini ja kloortalidooniga ravi saavate rühmade vahel ei esinenud märgatavaid erinevusi kõigil põhjustel suremuses. RR 0,96 95% CI [0,89...1,02] p = 0,20.

Lapsed (6-aastased ja vanemad)

268-l 6...17-aastaselt peamiselt sekundaarse hüpertensiooniga lapsel tehtud uuringus, milles võrreldi amlodipiini 2,5 mg ja 5,0 mg annust platseeboga, langetasid mõlemad annused süstoolset vererõhku märkimisväärselt rohkem kui platseebo. Kahe annuse erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajalist toimet kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud. Lapseea amlodipiini ravi pikaajalist efektiivsust täiskasvanuea kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel ei ole samuti uuritud.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ramdacordiaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kinnitatud näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ramipriil

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub ramipriil seedetraktist kiiresti: ramipriili maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas kujuneb ühe tunniga. Uriiniga erituva koguse mõõtmise alusel imendub vähemalt 56% ja seedetraktis olev toit seda oluliselt ei mõjuta. 2,5 mg ja 5 mg ramipriili suukaudse manustamise järel on aktiivse metaboliidi, ramipriilaadi biosaadavus 45%.

Ramipriili ainsa aktiivse metaboliidi, ramipriilaadi, maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 2...4 tundi pärast ramipriili võtmist. Ramipriili tavaliste annuste manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse ramipriilaadi püsitasakaalu kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu neljandal ravipäeval.

Jaotumine

Ramipriili seonduvus vereplasma valkudega on ligikaudu 73% ja ramipriilaadil ligikaudu 56%.

Biotransformatsioon

Ramipriil metaboliseerub peaaegu täielikult ramipriilaadiks ja diketopiperasiinestriks, diketopiperasiinhappeks ning ramipriili ja ramipriilaadi glükuroniidideks.

Eritumine

Metaboliitide eritumine on peamiselt renaalne.

Ramipriilaadi plasmakontsentratsioonid vähenevad polüfaasiliselt. Aeglase dissotsiatsiooni tõttu tugevast küllastunud sidemest AKE-ga on ramipriilaadi väga väikese plasmakontsentratsiooniga terminaalse eliminatsiooni faas pikenenud.

Pärast ramipriili korduvat manustamist üks kord ööpäevas on ramipriilaadi kontsentratsioonide efektiivne poolväärtusaeg 5...10 mg annuste korral 13...17 tundi ja 1,25...2,5 mg annuste korral pikem. Erinevus tuleneb ensüümi küllastusvõimest ramipriilaadi sidumisel.

Imetamine

Pärast ramipriili ühekordse 10 mg annuse suukaudset manustamist jäi ramipriili ning tema metaboliidi kontsentratsioon rinnapiimas allapoole mõõdetavat taset. Korduva manustamise efekt ei ole aga teada.

Teised patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Ramipriilaadi renaalne eritumine on kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel vähenenud ja ramipriilaadi renaalne kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Selle tulemuseks on ramipriilaadi kontsentratsiooni suurenemine vereplasmas, mis väheneb aeglasemalt kui normaalse neerutalitlusega patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Maksakahjustusega patsientidel oli hepaatiliste esteraaside vähenenud aktiivsuse tõttu ramipriili metabolism ramipriilaadiks aeglustunud ja ramipriilisaldus vereplasmas nendel patsientidel suurem. Ramipriilaadi maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas nendel patsientidel ei erine siiski normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuid.

Lapsed

Ramipriili farmakokineetilist profiili uuriti 30-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 2...16 aastat, kehakaaluga ≥ 10 kg. Pärast 0,05...0,2 mg/kg annuse manustamist metaboliseeriti ramipriil kiiresti ja ulatuslikult ramipriilaadiks. Ramipriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati 2...3 tunniga. Ramipriilaadi kliirens korreleerus suuresti logaritmiliselt nii kehamassiga ($p < 0,01$) kui ka annusega ($p < 0,001$). Kliirens ja jaotusruumala suurenesid laste vanuse kasvades igas annuse rühmas. Laste 0,05 mg/kg annus saavutas ekspositsioonitaseme, mis on võrreldav täiskasvanute omaga, keda ravitakse 5 mg ramipriili annusega. 0,2 mg/kg annus lastel põhjustas suurema ekspositsiooni kui maksimaalne soovitatav annus 10 mg ööpäevas täiskasvanutel.

Amlodipiin

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Suukaudse raviannuse manustamise järel imendub amlodipiin hästi, maksimaalne sisaldus veres saabub 6...12 tunni möödumisel annuse manustamisest. Hinnanguline absoluutne biosaadavus jääb vahemikku 64...80%.

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta selle manustamine koos toiduga.

Biotransformatsioon/eritumine

Plasmas lõplik eritumise poolestusaeg on ligikaudu 35...50 tundi, see on kooskõlas ühekordse annustamisega ööpäevas. Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult maksas, mille tulemusena moodustuvad inaktiivsed metaboliidid. Uriiniga eritub 10% lähteravimist ja 60% metaboliite.

Kasutamine maksakahjustuse korral

Väga vähe kliinilisi andmeid on saadaval amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidele. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kiirens, mille tulemusena pikeneb ravimi poolväärtusaeg ja AUC (kõvera alune pindala) suureneb ligikaudu 40...60%.

Kasutamine eakatel

Amlodipiini maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saabumisaeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb AUC ja pikeneb eritumise poolväärtusaeg. AUC suurenemine ja eritumise poolväärtusaja pikenedamine südame paispuudulikkusega patsientidel vastasid ootustele uuritud patsientide vanuserühma uuringus.

Lapsed

Populatsiooni FK uuring on läbi viidud 74-l hüpertensiooniga lapsel vanuses 1...17 aastat (34 patsienti vanuses 6...12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13...17 aastat), kellele manustati amlodipiini 1,25...20 mg üks või kaks korda ööpäevas. Suukaudne kliirens oli 6...12-aastastel poistel ja 13...17-aastastel poistel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning tüdrukutel samas vanuserühmas vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Ekspositsioonis täheldati isikute vahel suurt varieeruvust. Andmeid alla 6-aastaste laste kohta on piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Seoses ramipriiliga

Suu kaudu manustatud ramipriilil ei ole täheldatud akuutset toksilisust närilistel ja koertel.

Korduva suukaudse manustamise uuringud on teostatud rottidel, koertel ja ahvidel. Kõigil 3 liigil on täheldatud kõrvalekaldeid vereplasma elektrolüütide sisalduses ja verepildis.

Ramipriili farmakodünaamilise aktiivsuse väljendusena on täheldatud jukstaglomerulaarse aparadi väljendunud laienemist koertel ja ahvidel annuse korral 250 mg/kg ööpäevas. Rotid, koerad ja ahvid talusid vastavalt annuseid 2, 2,5 ja 8 mg/kehamassi kg kohta ööpäevas ilma kahjulike toimeteta. Ramipriili ühekordne manustamine väga noortele rottidele põhjustas neile pöördumatuid neerukahjustusi.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottidel, küülikutel ja ahvidel ei tuvastanud teratogeenseid omadusi.

Fertiilsus ei kahjustunud emastel ega isastel rottidel.

Ramipriili manustamine emastele rottidele ööpäevases annuses 50 mg/kg ja rohkem tiinuse ja imetamise ajal kutsus esile pöördumatuid neerukahjustusi (neeruvaagna laienemine) järglastel.

Ulatuslikud mutageensuskatsed mitmete testsüsteemidega ei toonud esile ramipriili mutageenseid ega genotoksilisi omadusi.

Seoses amlodipiiniga

Reproduktsioonitoksilisus

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsiooniuuringutes täheldati poegimiskuupäeva hilinemist, poegimise pikemat kestus ning poegade elulemuse vähenemist annuste korral, mis ületasid maksimaalseid inimestele soovitatavaid annuseid mg/kg suhte põhjal ligikaudu 50-kordselt.

Kahjulik mõju viljakusele

Ei täheldatud mingit mõju rottide sigivusele, kellele manustati amlodipiini (isastele 64 päeva ja emastele 14 päeva enne paaritumist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne soovitatav annus inimestel (10 mg) mg/m² suhte põhjal). Rottidega läbi viidud teises uuringus, kus isastele rottidele manustati 30 päeva jooksul amlodipiinbesilaadi inimese annusele mg/kg suhte põhjal vastavaid annuseid, tuvastati folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisalduse vähenemine plasmas, nagu ka sperma tiheduse ning küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arvu vähenemine.

Kartsinogenees, mutagenees

Rottidel ja hiirtel, kellele manustati amlodipiini toiduga kahe aasta jooksul kontsentratsioonides, mis arvutuslikult vastasid ööpäevastele annustele 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas, ei täheldatud mingeid viiteid kartsinogeneensusele. Suurim annus (hiirtel samaväärne ja rottidel kahekordne* maksimaalne soovitatav kliiniline annus (10 mg) mg/m² suhte põhjal) oli lähedane maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

Mutageensuuringud ei näidanud ravimiga seotud mõjusid geeni ega kromosoomi tasandil.

*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Krospovidoon

Hüpromelloos

Mikrokristalliline tselluloos

Glütserooldibehenaat

Ramdacordia 5 mg/5 mg, kõvakapslid

Kapsli keha ja kaas:

Briljantsinine FCF (sisaldab naatriumi) (E133)

Võlupunane AC (sisaldab naatriumi) (E129)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Ramdacordia 10 mg/5 mg, kõvakapslid

Kapsli keha:

Punane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Kapsli kaas:

Briljantsinine FCF (sisaldab naatriumi) (E133)

Võlupunane AC (sisaldab naatriumi) (E129)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Ramdacordia 5 mg/10 mg, kõvakapslid

Kapsli keha:

Punane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Kapsli kaas:

Indigotiin (sisaldab naatriumi) (E132)

Asorubiin (sisaldab naatriumi) (E122)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Ramdacordia 10 mg/10 mg, kõvakapslid

Kapsli keha ja kaas:

Indigotiin (sisaldab naatriumi) (E132)

Asorubiin (sisaldab naatriumi) (E122)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10, 20, 30, 50, 90 või 100 kõvakapslit OPA/Al/PVC//Al blisterpakendites, kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Ramdacordia 5 mg/5 mg: 785912
Ramdacordia 10 mg/5 mg: 785812
Ramdacordia 5 mg/10 mg: 785612
Ramdacordia 10 mg/10 mg: 785712

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.05.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2020