

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rameam, 5 mg/5 mg kõvakapslid
Rameam, 5 mg/10 mg kõvakapslid
Rameam, 10 mg/5 mg kõvakapslid
Rameam, 10 mg/10 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg/5 mg kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg ramipriili ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

5 mg/10 mg kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 5 mg ramipriili ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

10 mg/5 mg kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg ramipriili ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

10 mg/10 mg kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 10 mg ramipriili ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Ramiprilum, amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

5 mg/5 mg kõvakapslid:

Kapsli keha on oranžikas-pruun, millele on sisse pressitud must märgistus „0505“. Kapsli kaas on oranžikas-pruun. Kapsli sees on valge kuni peaaegu valge pulber, mis võib sisaldada kristalle. Kapsli suurus on nr 2.

5 mg/10 mg kõvakapslid:

Kapsli keha on valge kuni peaaegu valge, millele on sisse pressitud hallikas-must märgistus „0510“. Kapsli kaas on pruunikas-punane. Kapsli sees on valge kuni peaaegu valge pulber, mis võib sisaldada kristalle. Kapsli suurus on nr 0.

10 mg/5 mg kõvakapslid:

Kapsli keha on valge kuni peaaegu valge, millele on sisse pressitud hallikas-must märgistus „1005“. Kapsli kaas on oranžikas-pruun. Kapsli sees on valge kuni peaaegu valge pulber, mis võib sisaldada kristalle. Kapsli suurus on nr 0.

10 mg/10 mg kõvakapslid:

Kapsli keha on pruunikas-punane, millele on sisse pressitud valge märgistus „1010“. Kapsli kaas on pruunikas-punane. Kapsli sees on valge kuni peaaegu valge pulber, mis võib sisaldada kristalle. Kapsli suurus on nr 0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel nende toimeainete samade annuste samaaegne

manustamine tagab piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks määratud tugevusega kapsel ööpäevas.
Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.

Enne Rameam'ile üleminekut peab patsiendi vererõhk olema piisavalt langenud samaaegselt manustatavate üksikkomponentide stabiilsete annustega. Rameam'i annus peab põhinema ravivahetuse ajal kasutatava kombinatsiooni üksikkomponentide annustel.

Kui annuste kohandamine on vajalik, tuleb seda teha eraldi toimeainete individuaalse tiitrimisega.

Patsientide erirühmad

Diureetikumidega ravitavad patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

Optimaalse alg- ja säilitusannuse määramiseks neerukahjustusega patsientidel tuleb annuseid kohandada individuaalselt amlodipiini ja ramipriili annuste eraldi tiitrimise teel.

Ravi ajal Rameam'iga tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust. Neerutalitluse halvenemise korral tuleb Rameam'i manustamine lõpetada ja asendada komponentide kohandatud annustega.

Neerukahjustusega patsientidel peab ramipriili ööpäevane annus põhinema kreatiini kliirensil (vt lõik 5.2):

- kui kreatiini kliirens on ≥ 60 ml/min, ei ole algannuse (2,5 mg ööpäevas) kohandamine vajalik; ramipriili maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg;
- kui kreatiini kliirens on vahemikus 30...60 ml/min, ei ole algannuse (2,5 mg ööpäevas) kohandamine vajalik; ramipriili maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg;
- kui kreatiini kliirens on vahemikus 10...30 ml/min, on algannus 1,25 mg ööpäevas ja ramipriili maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg;
- hemodialüüsravi saavad hüpertensiivsed patsiendid: ramipriil on vähesel määral dialüüsitav; algannus on 1,25 mg ööpäevas ja maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg; ravimit peab manustama mõni tund pärast hemodialüüsi saamist.

Neerukahjustusega patsientidel ei ole amlodipiini annuste kohandamine vajalik.

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

Maksakahjustusega patsiendid

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).

Maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi ramipriiliga alustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all, maksimaalseks ööpäevaseks annuseks on 2,5 mg ramipriili. Sellel ravimil ei ole ramipriili 2,5 mg annus saadaval.

Eakad

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

Ramipriili algannused peavad olema väiksemad ning järgnev annuste tiitrimine aeglasem kõrvaltoimete suurema võimalikkuse tõttu. Rameam'i manustamine väga eakatele ja nõrkadele patsientidele ei ole soovitatav.

Lapsed

Rameam'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapsleid tuleb võtta üks kord ööpäevas suukaudselt iga päev samal ajal koos toiduga või ilma. Kapsleid ei tohi närida ega purustada. Ravimit ei tohi võtta koos greipfruudi mahlagaga.

4.3 Vastunäidustused

Ramipriiliga seotud:

- anamneesis angioödeem (pärilik, idiopaatiline või varasem angioödeem seoses raviga AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptori antagonistidega);
- 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);
- ramipriiliga ei tohi ravida hüpotensioone või hemodünaamiliselt ebastabiilses seisundis patsiente;
- Rameam'i 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);
- samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Rameam'iga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

Amlodipiiniga seotud:

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

Ramipriili/amlodipiiniga seotud:

- kõik ülaltoodud vastunäidustused üksikkomponentide osas kehtivad ka ramipriili/amlodipiini kombinatsiooni puhul;
- ülitundlikkus toimeainete, teiste AKE (angiotensiini konverteeriv ensüüm) inhibiitorite, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõik allpool välja toodud hoiatused üksikkomponentide osas kehtivad ka ramipriili/amlodipiini kombinatsiooni puhul.

Ramipriiliga seotud:

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 reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemiga patsiendid

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

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

- raske hüpertensiooniga patsiendid;
- südame dekompenseeritud paispuudulikkusega patsiendid;
- hemodünaamiliselt olulise vasaku vatsakese sisse- või väljavoolu takistusega patsiendid (nt aordi- või mitraalklapi stenoos);
- ühepoolse neeruarteri stenoosi ja teise funktsioneeriva neeruga patsiendid;
- vedeliku- või soolavaegusega või sellest ohustatud patsiendid (sh diureetikumidega ravitavad patsiendid);
- maksatsirroosi ja/või astsiidiga patsiendid;
- suuremahulise kirurgilise sekkumise korral või kui anesteegas kasutatakse ravimeid, mis põhjustavad hüpotensiooni.

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

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamise (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

- 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 kirurgilist sekkumist 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.

Angioödeem

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

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

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast ramipriili annust. Ravi ramipriiliga 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.

Desensitisatsiooniga anafülaktilised reaktsioonid

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

Elektrolüütide jälgimine: hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitoritega, 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. Hüperkaleemia tekke oht on neerupuudulikkusega, eakatel (>70-aastased), kontrollimata suhkurtõvega patsientidel, või nendel, kes kasutavad kaaliumisooli, kaaliumisäästvaid diureetikume ja teisi vereplasma kaaliumisisaldust suurendavaid aineid (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid), või seisundid, nagu dehüdratatsioon, südame äge dekompensatsioon, metaboolne atsidoos. Kui loetletud ainete samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust ning neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Elektrolüütide jälgimine: hüponatreemia

Mõnedel ramipriiliga ravitud patsientidel on teatatud antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomist (*Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone, SIADH*) ja sellest tulenevast hüponatreemiast. Eakatel ning teistel, hüponatreemiast ohustatud patsientidel on soovitatav regulaarselt jälgida naatriumisisaldust seerumis.

Neutropeenia/agranulotsütoos

Harva on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, samuti 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 erinevused

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel patsientidel.

Sarnaselt teiste AKE inhibiitoritega võib ramipriil langetada mustanahalistel patsientidel vererõhku vähem efektiivselt, tõenäoliselt seoses madala reniini sisaldusega 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.

Amlodipiiniga seotud:

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi korral pole kindlaks määratud.

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). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatusega südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad tulevikus suurendada kardiovaskulaarsete haiguste teket ning suremust.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused tõusnud; annustamissoovitusi ei ole veel kehtestatud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada sellistel patsientidel võimalikult madala annusega ning ravi alustamisel ja annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglane annuse tiitrimine ning hoolikas 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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ramipriiliga seotud:

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Ekstrakorporealsed ravitoimingud, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ning madala tihedusega lipoproteiinide aferees dekstraansulfaadiga, raske anafülaktoide reaktsiooni suurenenud ohu tõttu (vt lõik 4.3). Kui niisugune ravi osutub vajalikuks, peab kaaluma teist tüüpi dialüüsimembraani või teise ravimrühma antihüpertensiivse ravimi kasutamist. AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaaliumisoolad, hepariin, kaaliumisäästvad diureetikumid ja teised vereplasma kaaliumisisaldust suurendavad toimeained (sh angiotensiin II antagonistid, takroliimus, tsüklosporiin): võib tekkida hüperkaleemia, mistõttu peab hoolikalt jälgima seerumi kaaliumisisaldust. 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. Järelikult ei ole ramipriili kombinatsioon eelmainitud

ravimitega soovitatav.

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).

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

Kliinilised andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-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: soovitatav on jälgida vererõhku.

Allopurinool, immunosupressandid, kortikosteroidid, prokaiinamiid, tsütostaatikumid ja teised ained, mis võivad mõjutada verepilti: hematoloogiliste reaktsioonide suurem tõenäosus (vt lõik 4.4).

Liitiumisoolad: AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist, mistõttu liitiumi toksilisus võib suurenedada. Peab jälgima liitiumisisaldust.

Diabeedivastased ravimid, sh insuliin: võimalikud on hüpoglükeemilised reaktsioonid. Soovitatav on jälgida vere glükoosisaldust.

Mittesterooidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) ja atsetüülsalitsüülhape: ramipriili antihüpertensiivse toime langus on eeldatav. Lisaks võib samaaegne ravi AKE inhibiitorite ja MSPVA-dega suurendada neerufunktsiooni halvenemist ning hüperkaleemia ohtu.

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga: võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Amlodipiiniga seotud:

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla enam väljendunud eakatel patsientidel. Seega võib olla vajalik kliiniline jälgimine ning annuse kohandamine.

Klaritromütsiin: klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel

klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

CYP3A4 indutseerijad: samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Amlodipiini ei ole soovitatav võtta koos greibiga või greibimahlaga, sest see võib mõnedel patsientidel suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel võib tugevneda vererõhku langetav toime.

Dantroleen (infusioon): loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid, nt amlodipiini.

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

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

Takroliimus: amlodipiiniga koosmanustamisel on risk takroliimusesisalduse suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Takroliimuse mürgistuse vältimiseks peab takroliimusega ravitavatel patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimusesisaldust veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

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 kontsentratsiooni.

Tsüklosporiin: tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerutrantsplantaadiga patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Neerutrantsplantaadiga amlodipiini saavatel patsientidel tuleb kaaluda tsüklosporiini sisalduse jälgimist ja vajadusel tsüklosporiini annust vähendada.

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduv samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutatavatel patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades selle kombinatsioonravimi üksikkomponentide mõju rasedusele ja imetamisele:

Rameam'i kasutamine ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril ja see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

Rameam'i kasutamine ei ole soovitatav imetamise ajal. Otsuses, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi Rameam'iga, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja amlodipiini ravi kasulikkust emale.

Rasedus

Ramipriiliga seotud:

Rameam'i kasutamine ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4) ja see on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga peetakse oluliseks, tuleb rasestumist planeeriv patsient üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal on tõestatud. Kui rasedus on kinnitust leidnud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi.

On teada, et ravi AKE inhibiitoriga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel lootetoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, lootevee vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui alates raseduse teisest trimestrist on kasutatud AKE inhibiitorit, soovatakse neerufunktsiooni ja koljut ultraheli abil kontrollida. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb tähelepanelikult hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia osas jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiiniga seotud:

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole kindlaks määratud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksisilisust (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

Ramipriiliga seotud:

Kuna ramipriili kasutamise kohta imetamise ajal ei ole piisavalt teavet (vt lõik 5.2), ei soovitata ramipriili sel perioodil kasutada ning tuleb eelistada alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Amlodipiiniga seotud:

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Otsuses, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või kas jätkata/katkestada ravi amlodipiiniga tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja amlodipiini ravi kasulikkust emale.

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbi viidud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rameam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned kõrvaltoimed (nt vererõhu languse sümptomid, nagu pearinglus, peavalu, väsimus) 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. Ettevaatus on soovitatav, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ramipriili ohutusprofiili kuuluvad püsiv kuiv köha ja hüpotensioonist tulenevad reaktsioonid. Tõsiste

kõrvaltoimete hulka kuuluvad insult, müokardiinfarkt, angioödeem, hüperkaleemia, neeru- või maksakahjustus, pankreatiit, rasked nahareaktsioonid ja neutropeenia/agranulotsütoos.

Kõrvaltoimed, millest on ravi ajal amlodipiiniga kõige sagedamini teatatud, on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu paistetused, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist konventsiooni: 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud ravi ajal ramipriili ja amlodipiiniga eraldi:

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ramipriil	Amlodipiin
Vere ja lümfisüsteemide häired	Aeg-ajalt	Eosinofiilia	
	Harv	Vere valgeliblede arvu vähenemine (sh neutropeenia või agranulotsütoos), erütrotsüütide arvu vähenemine, hemoglobiini sisalduse vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine	
	Väga harv		Leukotsütopeenia, 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 liignõristuse sündroom (SIADH)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vere kaaliumi sisalduse suurenemine	
	Aeg-ajalt	Anoreksia, söögiisu vähenemine	
	Väga harv		Hüperglükeemia
	Teadmata	Vere naatriumi sisalduse vähenemine	
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäired, sh unisus	Unetus, meeleolu muutused (sh ärevus), depressioon
	Harv	Segasusseisund	Segasus
	Teadmata	Tähelepanuhäired	
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, pearinglus	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Vertiigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia	Treemor, düsgeusia, süngoop, hüpesteesia,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ramipriil	Amlodipiin
			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	Aeg-ajalt	Nägemishäired, sh hägune nägemine	Nägemishäired (sh diploopia)
	Harv	Konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt		Tinnitus
	Harv	Kuulmishäired, tinnitus	
Südame häired	Sage		Südamepekslemine
	Aeg-ajalt	Müokardi isheemia, sh stenokardia või müokardiinfarkt, tahhükardia, arütmia, südamepekslemine, perifeerne ödem	Arütmia, (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)
	Väga harv		Müokardiinfarkt
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 astma ägenemine, ninakinnisus	Köha, riniit
Seedetrakti häired	Sage	Gastrointestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine	Kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), pankrease ensüümide sisalduse suurenemine, peensoole angioödem, ülakõhu valu, sh gastriit, kõhukinnisus, suukuivus	Oksendamine, suukuivus
	Harv	Glossiit	
	Väga harv		Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
	Teadmata	Aftiline stomatiit	
Maksa ja sapiteede	Aeg-ajalt	Maksaensüümide ja/või	

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ramipriil	Amlodipiin
häired		konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemine	
	Harv	Kolestaatiline kollatõbi, hepatotsellulaarsed kahjustused	
	Väga harv		Hepatiit, kollatõbi, maksaensüümide aktiivsuse tõus*
	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; sügelus, hüperhidroos	Alopeetsia, purpur, naha värvimuutus, hüperhidroos, sügelus, lööve, eksanteem, urtikaaria
	Harv	Eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühholüüs	
	Väga harv	Valgustundlikkusreaktsioon	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	Pahkluu turse, lihaskrambid
	Aeg-ajalt	Artralgia	Artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, olemasoleva proteinuuria halvenemine, vere urea sisalduse suurenemine, vere kreatiniini sisalduse suurenemine	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Mööduv erektilne impotentsus, libiido langus	Impotentsus, günekomastia
	Teadmata	Günekomastia	
Üldised häired ja	Väga sage		Ödem

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ramipriil	Amlodipiin
manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Valu rindkeres, väsimus	Väsimus, asteenia
	Aeg-ajalt	Püreeksia	Valu rinnus, valu, halb enesetunne
	Harv	Asteenia	
Uuringud	Aeg-ajalt		Kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

*enamasti koos kolestaasiga

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Ramipriili/amlodipiini üleannustamise kohta inimestel andmed puuduvad.

Ramipriiliga seotud:

AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomid võivad hõlmata ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni (koos väljendunud hüpotensiooni, šokiga), bradükardiat, elektrolüütide häireid ja neerupuudulikkust. 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. Ramipriil, ramipriili aktiivne metaboliit, eraldub üldvereringest hemodialüüsi teel halvasti.

Amlodipiiniga seotud:

Tahtliku üleannustamise kogemusi inimestel on piiratud hulgal.

Sümptomid

Olemasolevatel andmetel võib üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini (sealhulgas), mis on lõppenud surmaga.

Ravi

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 veenisisene 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 näidanud amlodipiini imendumiskiiruse vähenemist.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, AKE inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09BB07

Ramipriil

Toimemehhanism

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-ks ning samuti 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 madalam mustanahalistel (afro-ameerika) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt madala reniinitasemega hüpertensiivne populatsioon) kui mittermustanahalistel patsientidel.

Farmakodünaamilised toimed

Antihüpertensiivsed omadused:

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

Enamusel 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 ülemäärast vererõhu tõusu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kardiovaskulaarne preventatsioon:

Teostatud platseebokontrolliga preventiooniuuringus (nn HOPE uuring) lisati ramipriil rohkem kui 9200 patsiendi tavapärasele ravile. Uuringusse kaasati suurenenud kardiovaskulaarse haiguse riskiga patsiendid, mis tulenes kas aterotrombootilisest kardiovaskulaarsest haigusest (eelnev südame pärgarterite haigus, insult või perifeersete veresoonte haigus) või vähemalt ühe kaasuva kardiovaskulaarse riskifaktoriga (dokumenteeritud mikroalbuminuuria, hüpertensioon, tõusnud üldkolesterooli tase, HDL-kolesterooli madal tase või suitsetamine) suhkurtõvest.

Uuring näitas, et ramipriil vähendab müokardiinfarkti, kardiovaskulaarse põhjusega surma ja insuldi tekkesagedust statistiliselt olulisel määral nii eraldivõetuna kui kombineeritult (esmane kombineeritud tulemusnäitaja).

	Ramipriil	Platseebo	Suhteline risk (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
	%	%		
Kõik patsiendid	n=4645	N=4652		
Esmane kombineeritud tulemusnäitaja	14,0	17,8	0,78 (0,70...0,86)	<0,001
Müokardiinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70...0,90)	<0,001
Surm kardiovaskulaarsel põhjusel	6,1	8,1	0,74 (0,64...0,87)	<0,001
Insult	3,4	4,9	0,68 (0,56...0,84)	<0,001
Teised tulemusnäitajad				
Surm mistahes põhjusel	10,4	12,2	0,84 (0,75...0,95)	0,005
Revaskularisatsioonivajadus	16,0	18,3	0,85 (0,77...0,94)	0,002
Hospitaliseerimine ebastabiilse	12,1	12,3	0,98 (0,87...1,10)	NS

stenokardia tõttu				
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	3,2	3,5	0,88 (0,70...1,10)	0,25
Diabeediga seotud tüsistused	6,4	7,6	0,84 (0,72...0,98)	0,03

HOPE uuringu eelnevalt kindlaksmääratud alamuuringus MICRO-HOPE uuriti tavapärasele ravile lisatud 10 mg ramipriili mõju, võrreldes platseeboga, 3577 normotensiivsel või hüpertensiivsel patsiendil vanuses vähemalt ≥ 55 aastat (ilma vanuse ülapiirita), enamuses 2. tüüpi diabeediga (ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskifaktoriga).

Esmane analüüs näitas, et 117 (6,5%) ramipriiliga ravitud patsiendil ja 149 (8,4%) platseebot saanud patsiendil kujunes väljendunud nefropaatia, mis vastab suhtelise riski vähenemisele RRR 24%; 95% CI [3...40], $p=0,027$.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *Al*one and *in* combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südame- või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult, sest tõsis ebasoosade tulemuste risk. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Toimemehhanism

Amlodipiin on kaltsiumioonide sisenemise inhibiitor dihidropüridiini rühmast (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumioonide antagonist) ning inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonkonna silelihastes.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin põhjustab stenokardiavalude taandumise, veel ei teata; siiski on teada, et amlodipiin alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormust), mille vastu süda pidevalt töötab. Stabiilse südame löögisageduse korral väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
2. Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaarspasme (Prinzmetali ehk variantstenokardia).

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei

esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Pärast amlodipiini kasutamist ei leitud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas ning amlodipiini kasutamine on sobiv ka astma-, diabeedi- ning podagrahaigetel.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

NYHA II...IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel läbiviidud hemodünaamiliste parameetrite ja füüsilist koormust hõlmavates kontrollitud uuringutes on näidatud, et amlodipiin ei põhjusta füüsilise koormuse taluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni suuruse ja kliiniliste sümptomite alusel otsustades patsientide kliinilise seisundi halvenemist.

Platseebokontrolliga PRAISE-uuringus, mille eesmärgiks oli hinnata amlodipiini toimet NYHA III...IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega haigetel, kes said samaaegselt raviks digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, selgus, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega seotud suremuse ega kombineeritud haigestumuse-suremuse riski.

Amlodipiini kasutamise pikaajases platseebokontrolliga jätkuuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid isheemiatõve või sellele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis põhjustas amlodipiin platseebogrupiga võrreldes kopsuturse esinemise sagedamist.

Südameinfarkti vältiva ravi kliiniline uuring (ALLHAT)

Uuemate medikamentoosse raviskeemide võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT): amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) esmavaliku ravimina võrreldi tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või üle selle ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või mõnda muud ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse dokumenteeritud juhtu (üldskoor 51,5%), 2. tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid fataalne koronaartõbi või mittefataalne müokardiinfarkt. Oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel puudus: RR 0,98, 95% usaldusvahemik (0,90...1,07), $p=0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusvahemik (1,25...1,52), $p<0,001$]. Sellele vaatamata puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96 95% usaldusvahemik (0,89...1,02), $p=0,20$.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ramipriil

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub ramipriil seedetraktist kiiresti: maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse 1 tunni jooksul. Uriiniga erituvat koguse mõõtmise alusel imendub vähemalt 56% ja seedetraktis olev toit seda oluliselt ei mõjuta. Pärast 2,5 mg ja 5 mg ramipriili suukaudset

manustamist 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, diketopiperasiinestriks, diketopiperasiinhappeks ning ramipriili ja ramipriilaadi glükuroniidideks.

Eritumine

Metaboliitide eritumine on peamiselt renaalne. Ramipriilaadi plasmakontsentratsioonid vähenevad polüfaasiliselt. Aeglasel dissotsiatsiooni tõttu tugevast küllastunud sidemest AKE-ga on ramipriilaadi väga madala plasmakontsentratsiooniga terminaalne eliminatsioon 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.

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 tõus vereplasmas, mis langeb aeglasemalt kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

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

Imetamine

Ramipriili suukaudse 10 mg üksikannuse manustamisel jäi ramipriili kontsentratsioon rinnapiimas allapoole mõõdetavat taset. Mitmekordse annuse efekt ei ole teada.

Amlodipiin

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi; maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud näitavad, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning on kooskõlas ühekordse ööpäevase annuse manustamisega. Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

Kasutamine maksakahjustuse korral

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb ligikaudu 40...60%.

Kasutamine eakatel

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suureneda AUC ja poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ramipriil

Suu kaudu manustatud ramipriiril ei ole täheldatud ägedat toksilisust närilistel ja koertel. Korduva suukaudse manustamise uuringud on teostatud rottidel, koertel ja ahvidel. 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/kg ööpäevas ilma kahjulike toimeteta. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel, küülikutel ja ahvidel ei ilmnenud mingeid teratogeenseid omadusi. Ei isas- ega emasrottide fertiilsus ei kahjustunud. Ramipriili manustamine emastele rottidele tiinusperioodil ja laktatsiooni ajal annuses 50 mg/kg või rohkem põhjustas järglastel pöördumatu neerukahjustuse (neeruvaagna laienemine). Ulatuslikud mutageensuskatsed mitmete testsüsteemidega ei toonud esile ramipriili mutageenseid või genotoksilisi omadusi. Pöördumatut neerukahjustust täheldati väga noortel rottidel, kellele manustati ühekordne annus ramipriili.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus:

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsooniuuringutes 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 langus plasmas, nagu ka sperma tiheduse ning küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arvu vähenemine.

Kartsinogeenes, mutageenes:

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 kartsinogeensusele. 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.

Mutageensusuuringud ei näidanud ravimiga seotud mõjusid geeni ega kromosoomi tasandil.

*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Hüpromelloos 6cP
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat (E470b)

Kapsli kest

5 mg/5 mg kõvakapslid ja 10 mg/5 mg kõvakapslid

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Želatiin

Must trükivärv (šellak (E904), propüleenglükool (E1520), naatriumhüdroksiid (E525), must raudoksiid (E172))

5 mg/10 mg kõvakapslid

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Želatiin

Must trükivärv (šellak (E904), propüleenglükool (E1520), naatriumhüdroksiid (E525), must raudoksiid (E172))

10 mg/10 mg kõvakapslid

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Želatiin

Valge trükivärv (šellak (E904), propüleenglükool (E1520), naatriumhüdroksiid (E525), titaandioksiid (E171))

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu foolium): 30, 50, 60, 90 või 100 kõvakapslit karbis.

Üksikannuseline blister (OPA/Alu/PVC//Alu foolium): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 kõvakapsel karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg/5 mg: 939717
5 mg/10 mg: 939817
10 mg/5 mg: 939917
10 mg/10 mg: 940017

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019