

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ramdacordia 2,5 mg/2,5 mg, kõvakapslid
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, 2,5 mg/2,5 mg, kõvakapslid:

Iga kõvakapsel sisaldab 2,5 mg ramipriili ja 2,5 mg amlodipiini (3,475 mg amlodipiinbesilaadina).

Ramdacordia, 5 mg/5 mg, kõvakapslid:

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

Abiaine: 0,048 mg võlupunane AC (E 129).

Ramdacordia, 10 mg/5 mg, kõvakapslid:

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

Abiaine: 0,038 mg võlupunane AC (E 129).

Ramdacordia, 5 mg/10 mg, kõvakapslid:

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

Abiaine: 0,25 mg asorubiin (E122).

Ramdacordia, 10 mg/10 mg, kõvakapslid:

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

Abiaine: 0,64 mg asorubiin (E122).

INN. *Ramiprilum, amlodipinum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Ramdacordia 2,5 mg/2,5 mg, kõvakapslid

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

Ramdacordia 5 mg/5 mg, kõvakapslid

Märgistusega, kinnised *Coni Snap*-tüüpi, suurusega 3 kõvad želatiinkapslid läbipaistmatu ametüstivärvi keha ja läbipaistmatu ametüstivärvi kaanega, milles on täidetud 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 täidetud 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, mis on täidetud valge või peaaegu valge, lõhnatu või peaaegu lõhnatu granuleeritud pulbriga, 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

Suukaudne.

Soovitavaks ööpäevaseks annuseks on üks kapsel määratud toimeainesisaldusega. Ramdacordiat tuleks manustada üks kord ööpäevas samal ajal koos toiduga või ilma. Seda ei tohi närida või purustada.

Ravi alustamiseks ei sobi fikseeritud annusega kombinatsioonravim.

Kui annuste kohandamine on vajalik, võib Ramdacordia annust muuta või kaaluda individuaalset tiitrimist eraldi toimeainetega.

Kapslid tuleks alla neelata koos piisava vedeliku kogusega (nt joogiveega).

Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Diureetikumidega ravitavate patsientide korral tuleks olla ettevaatlik, sest neil võib esineda vedeliku- ja/või soolakadu. Tuleks jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumisisaldust seerumis.

Patsientide erirühmad:

Maksakahjustusega patsiendid

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

Ramdacordia on soovitatav vaid patsientidele, kes viidi üle 2,5 mg ramipriili manustamisele optimaalse säilitusannusena ramipriili annuse tiitrimise vältel.

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

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

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

Neerukahjustusega patsientidel pole amlodipiini annuste kohandamine vajalik.

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

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

Eakad

Ramipriili algannused peaksid olema väiksemad ning järgnevate annuste tiitrimine järkjärguline 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

Ramdacordia ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aastat seoses ohutuse ja efektiivsusega.

4.3 Vastunäidustused

Seoses ramipriiliga:

- varasem angioödeem (pärilik, idiopaatiline või tingituna varasemast angioödeemist seoses raviga AKE inhibiitorite või angiotensiin-II retseptoritega (AIIRA-dega));
- 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;
- Ramdacordia samaaegne kasutamine koos aliskireeni sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud suhkurtüübidiga või neerukahjustusega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1);
- raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6);
- ramipriiliga ei tohi ravida hüpotensiivseid või hemodünaamiliselt ebastabiilse seisundis patsiente.

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, mis tahes muu AKE (angiotensiini konverteeriva ensüümi) inhibiitori või ükskõik millise abiaine suhtes (loetletud lõigus 6.1).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses ramipriiliga:

Patsientide erirühmad

Rasedus

AKE inhibiitorite, näiteks ramipriili või angiotensiin-II retseptori antagonistide (AIIRA-de) kasutamist ei tohiks alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist AKE inhibiitorite/AIIRA-dega peetakse vältimatuks, tuleks rasedust planeerivad patsiendid üle viia mõnele muule antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise osas tõendatud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleks 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-aldosteroonsüsteemiga patsiendid

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

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

- raske hüpertensiooniga patsiendid;
- dekompanseeritud 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, hüpovoleemia või sooladefitsiidi korrigeerimist enne ravi alustamist (südamepuudulikkusega patsientidel peab sellist korrigeerimist siiski hoolega kaaluma vedelikumahu ületäiteohtu tõttu).

- Müokardiinfarktijärgne mööduv või püsiv südamepuudulikkus.

- Ägeda hüpotensiooni korral südame- või ajuisheemiast ohustatud patsiendid.

Ravi algaasis on vajalik spetsiaalne meditsiiniline järelvalve.

Eakad patsiendid

Vt lõik 4.2.

Kirurgia

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

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni tuleks hinnata enne ravi algust ja ravi ajal ning kohandada ravimi annust, eelkõige esimestel ravinädalatel. Eriti hoolikalt tuleks jälgida neerukahjustusega patsiente (vt lõik 4.2). On neerufunktsiooni kahjustuse oht, eriti südame paispuudulikkusega patsientidel või pärast neerusiirdamist.

Angioödeem

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

Angioödeemi korral tuleb ravi ramipriiliga katkestada.

Kiirelt peab alustama erakorralist ravi. Patsienti tuleks 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).

Desensitisatsiooniaegsed anafülaktilised reaktsioonid

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

Hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitorite, sh ramipriiliga ravitavatel patsientidel on täheldatud hüperkaleemiat. Hüperkaleemia tekke oht on neerupuudulikkusega, eakatel (> 70-aastastel), kontrollimatu suhkurtõvega, kaaliumisooli, kaaliumisäästvaid diureetikume või teisi vereplasma kaaliumisisaldust suurendavaid aineid kasutavatel, dehüdratsiooni, ägeda südame dekompensatsiooni või metaboolse atsidoosi seisundis patsientidel. Kui loetletud ainete samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, soovitatakse regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (v. lõik 4.5).

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 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 madala reniinitasemega hüpertensiooni suuremast esinemissagedusest mustanahaliste populatsioonis.

Köha

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

Diureetikumidega ravitavad patsiendid

Diureetikumidega ravitavate patsientide korral tuleks olla ettevaatlik, sest neil võib esineda vedeliku- ja/või soolakadu. Jälgida tuleks neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust.

Reniini-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.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleks ravida ettevaatlikult. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajaline uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel oli kopsuturse esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga suurenenud, kuid see ei osutanud südamepuudulikkuse süvenemisele.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb amlodipiini nendele patsientidele manustada ettevaatusega.

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakatel patsientidel tuleks annuseid suurendada ettevaatlikult (vt lõik 5.2).

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

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

Erihoiatused abiainetete osas

Ramdacordia 5mg/5mg ja Ramdacordia 10mg/5mg kõvakapslid sisaldavad värvainet võlupunane AC'd (E 129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone
Ramdacordia 5 mg/10 mg ja Ramdacordia 10 mg/10 mg kõvakapslid sisaldavad asorubiini (E122), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seoses ramipriiliga:

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Ekstrakorporealsed ravitoimingud, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs ja hemofiltratsioon teatud *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ning madala 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 antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Antihüpertensiivsed ravimid (nt. diureetikumid) ja teised antihüpertensiivse toimega ained (nt nitraadid, tritsüklilised antidepressandid, anesteetikumid, äge alkoholitarbimine, baklofeen, alfososiin, doksasosiin, prasosiin, tamsulosiin, terasosiin): hüpotensiooniohu võimendumine on ootuspärane (vt lõik 4.2 diureetikumide kohta).

Reniini-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, mis võivad vähendada ramipriili antihüpertensiivset toimet (nt isoproterenool, dobutamiin, dopamiin, epinefriin): soovitatav on jälgida vererõhku.

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

Liitumisooslad: AKE inhibiitorid võivad vähendada liitiumi eritumist, mistõttu liitiumi toksilisus võib suurened. Peab jälgima liitiumi taset.

Diabeedivastased ravimid, sh. insuliin: võimalikud on hüpoglükeemilised reaktsioonid. Soovitav on jälgida vere glükoosisisaldust.

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

Seoses amlodipiiniga:

Monoteraapia on amlodipiini ohutu manustamine koos tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite, AKE inhibiitorite, pikatoimeliste nitraatide, nitroglütseriin keelealuste preparaatide, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete, antibiootikumide ja suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimitega.

Teiste ravimite toime amlodipiinile

- CYP3A4 inhibiitorid: Samaaegsel kasutamisel koos CYP3A4 inhibiitori erütromütsiiniga noortel patsientidel ja diltiaseemiga eakatel patsientidel suurenes amlodipiini plasmakontsentratsioon vastavalt 22% ning 50% võrra. Samas pole selle lei u kliiniline asjakohasus teada. Ei saa välistada, et CYP3A4 tugevad inhibiitorid (nt. ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad suurendada amlodipiini plasmakontsentratsioone suuremal määral kui diltiaseem. Koos CYP3A4 inhibiitoritega tuleks amlodipiini kasutada ettevaatlikult. Samas pole teada vastava koosmõjuga seostatavatest kõrvaltoimetest.

- CYP3A4 indutseerijad: Puuduvad andmed CYP4A4 indutseerijate mõjust amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini, naistepuna *Hypericum perforatum*) samaaegnel kasutamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Koos CYP3A4 indutseerijatega tuleks amlodipiini kasutada ettevaatusega.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud greipfruudimahla, tsimetidiini, alumiinium/magneesium (antatsiidid) ja sildenafili amlodipiini farmakokineetikat.

Amlodipiini mõju teistele ravimitele

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

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, etanooli (alkoholi), varfariini või tsüklosporiini farmakokineetikat.

Amlodipiin ei avalda mõju laboratoorsetele parameetritele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Seoses ramipriiliga

Rasedus

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 diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab teadaolevalt inimese lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, 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, tuleks hoolikalt jälgida hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna andmed ramipriili kasutamise kohta rinnaga toitmise vältel on ebapiisavad (vt lõik 5.2), ei ole ramipriili kasutamine soovitatav ja eelistada tuleks alternatiivseid ravimeid, mille imetamisaegsed ohutusprofiilid on paremini teada, eelkõige vastsündinu või enneaegselt sündinud imiku imetamisel.

Seoses amlodipiiniga

Rasedus

Amlodipiini ohutust raseduse ajal pole kindlaks määratud.

Reproduktiivsusuuringud rottidel ei ole andnud tunnistust toksilisusest, välja arvatud sünnituskuupäeva hilinemine ja sünnituse pikem kestus annuste korral, mis ületasid maksimaalseid inimestele soovitatavaid annuseid 50-kordselt.

Kasutamine raseduse ajal on soovitatav vaid juhul, kui ohutum alternatiiv puudub ja haigus ise on ema ning loote jaoks ohtlikum.

Imetamine

Amlodipiini imendumine rinnapiima pole teada. Otsuses, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi amlodipiiniga, tuleks arvesse võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja amlodipiinravi kasulikkust emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned kõrvaltoimed (nt vererõhu languse sümptomid, nagu pearinglus) võivad kahjustada patsiendi keskendumis- ja reaktsioonivõimet ning osutada seetõttu ohtlikeks olukordades, kus nimetatud võimed on eriti tähtsad (nt. sõiduki juhtimisel või masinate kasutamisel).

Seda võib juhtuda eelkõige ravi alguses või ravimi vahetamisel teiste ravimite asemel. Sõiduki juhtimine või masinate kasutamine ei ole soovitatav annuse esmakordse manustamise või annuse suurendamise järel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis on täheldatud toimeainete eraldi kasutamise ajal, on määratletud 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)

Seoses ramipriiliga

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: eosinofiilia.

Harv: vere valgeliblede arvu vähenemine (sh neutropeenია või agranulotsütoos), erütrotsüütide arvu vähenemine, hemoglobiinisalduse vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine.

Teadmata: luuüdi kahjustus, pantsütoopenia, hemolüütiline aneemia.

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: anafülaktilised või anafülaktoidsed reaktsioonid, antinukleaarsete antikehade sisalduse suurenemine.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: vere kaaliumisisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt: anoreksia, söögiisu vähenemine.

Teadmata: vere naatriumisisalduse vähenemine.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: depressiivne meeleolu, ärevus, närvilisus, rahutus, unehäired (sh unisus).

Harv: segasusseisund.

Teadmata: tähelepanuhäired.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus.

Aeg-ajalt: vertigo, paresteesia, ageusia, düsgeusia.

Harv: treemor, tasakaaluhäired.

Teadmata: tserebraalne isheemia, sh. isheemiline insult ja transitoorne isheemiahoog, psühhomotoorse võimekuse halvenemine, põletustunne, parosmia.

Silma häired

Aeg-ajalt: nägemishäired, sh hägune nägemine.

Harv: konjunktiviit.

Kõrva ja labürindi häired

Harv: kuulmishäired, tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: müokardi isheemia, sh stenokardia või müokardiinfarkt, tahhükardia, arütmia, südamepekslemine, perifeerne ödeem.

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon, ortostaatiline vererõhu langus, minestus.

Aeg-ajalt: nahaõhetus.

Harv: vaskulaarne stenoos, hüpoperfusioon, vaskuliit.

Teadmata teada: Raynaud' sündroom.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: mitteproduktiivne kuiv köha, bronhiit, sinusiit, düspnoe.

Aeg-ajalt: bronhospasm, sh. astma ägenemine, nasaalne turse.

Seedetrakti häired

Sage: gastrointestinaalne põletik, seedehäired, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, diarröa, iiveldus, oksendamine.

Aeg-ajalt: pankreatiit (väga harva on teatatud fataalsetest juhtudest seoses AKE inhibiitoritega), pankrease ensüümide sisalduse suurenemine, peensoole angioödeem, ülakõhu valu, sealhulgas gastriit, kõhukinnisus, suukuivus.

Harv: glossiit.

Teadmata: aftiline stomatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide ja/või konjugeeritud bilirubiinisalduse suurenemine.

Harv: kolestaatiline kollatõbi, hepatotsellulaarsed kahjustused.

Teadmata: äge maksapuudulikkus, kolestaatiline või tsütolüütiline hepatiit (fataalne tagajärg on olnud väga erandlik).

Naha ja nahaaluskoe häired

Sage: lööve, eelkõige makulopapulaarne.
Aeg-ajalt: angioödeem; väga erandlikult võib angioödeemist tulenev hingamisteede obstruktsioon lõppeda fataalselt; sügelus, hüperhidroos.
Harv: eksfoliatiivne dermatiit, urtikaaria, onühhholüüs.
Väga harv: valgustundlikkusreaktsioon.
Teadmata: toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, psoriaasi ägenemine, psoriasiformne dermatiit, pemfigoidne või lihhenoidne eksanteem või enanteem, alopeetsia.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: lihaskrambid, müalgia.
Aeg-ajalt: artralgia.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: neerukahjustus, sh äge neerupuudulikkus, suurenenud uriinihulk, olemasoleva proteiinuuria halvenemine, vere ureaasisalduse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärmete häired

Aeg-ajalt: mööduv erektiilne impotentsus, libiido langus.
Teadmata: ginekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: valu rindkeres, väsimus.
Aeg-ajalt: pürektsia.
Harv: asteenia.

Seoses amlodipiiniga

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: leukopeenia, trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: allergiline reaktsioon.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüperglükeemia.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: meeleolumuutused (sh. ärevus), unetus, depressioon.
Harv: segasus.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, unisus (eriti ravi alguses).
Aeg-ajalt: treemor, maitsetundlikkuse häired, süntkoop, hüpesteesia, paresteesia.
Väga harv: hüpertoonია, perifeerne neuropaatia.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäired (sh kahelinägemine).

Kõrva ja labürindi kahjustused Aeg-ajalt: tinnitus.

Südame häired

Sage: südamepekslemine.

Väga harv: müokardiinfarkt, arütmia (sh. bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia).

Vaskulaarsed häired

Sage: õhetus.
Aeg-ajalt: hüpotensioon.
Väga harv: vaskuliit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, riniit.
Väga harv: köha.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhuvalu.
Aeg-ajalt: oksendamine, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suu kuivus.
Väga harv: pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: kollatõbi*, hepatiit*.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: alopeetsia, purpur, naha värvimuutus, suurenenud higistamine, sügelus, lööve, eksanteem.
Väga harv: angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, valgustundlikkus.

Liha-skeleti ja sidekoe kahjustused

Sage: hüppeliigese turse.
Aeg-ajalt: artralgia, lihasvalu, lihasekrampid, seljavalu.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärmete häired

Aeg-ajalt: impotentsus, günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: ödeem, väsimus.
Aeg-ajalt: valu rindkeres, asteenia, valud, halb enesetunne.

Uuringud

Aeg-ajalt: kehakaalu suurenemine või vähenemine.
Väga harv: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*.

*Enamasti koos kolestaasiga

4.9 Üleannustamine

Seoses ramipriiliga

AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomid võivad hõlmata ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni (koos väljendunud hüpotensiooni, šokiga), bradükardiat, elektrolüütide häireid ja neerupuudulikkust. Patsienti tuleks hoolikalt jälgida ja ravi peaks 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 (angiotensinamiidi) 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 ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni, võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Kirjeldatud on väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sh surmaga lõppevat šokki.

Ravi

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik südame-veresoonkonda 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, pole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: AKE inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid

ATC kood: C09BB07

Ramipriili 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 vasokonstriktorsiooni 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 madalam mustanahalistel (afro-ameerika) hüpertensiivsetel patsientidel (tavaliselt madala reniinitasemega 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 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 ülemäära vererõhu tõusu.

Kahes suures randomiseeritud kontrollitud uuringus [ONTARGET (*ON*going *T*elmsartan *A*lone and in combination with Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) 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 suhkurdiabeediga 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 monoteraapiaga täheldati suuremat hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski. Arvestades nende ravimite sarnaseid farmakodünaamilisi toimeid, on need tulemused asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensin II retseptori blokaatorite kohta.

Seetõttu ei tohi AKE-inhibiitoreid ja angiotensin 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 angiotensin 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. Amlodipiini toimet mehhanism

Amlodipiin pärssib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame ja veresoonte silelihasrakkudesse (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiiooni antagonist).

Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi veresoonte silelihaseid lõõgastava otsese toimega, mille tulemusena väheneb perifeersete veresoonte vastupanu.

Täpne mehhanism, mille kaudu amlodipiin stenokardiat leevendab, ei ole veel täielikult välja selgitatud, kuid võimalikud on kaks järgnevat mõju:

1) Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, alandades seeläbi summaarset perifeerset vastupanu (järelkoormust).

Kuna see ei põhjusta reflektorset tahhükardiat, väheneb müokardi energiatarbimine ja hapnikuvajadus.

2) Amlodipiin parandab nii normaalsete kui ka isheemiliste piirkondade hapnikuga varustamist peamiste pärgarterite ja pärgarterioolide laiendamise teel. Ülaltoodud mehhanismi abil suurendab see südamelihase hapnikuvarustust isegi pärgarterite spasmi korral (Prinzmetali või variantne stenokardia).

Farmakodünaamilised omadused

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.

Stenokardiaga patsientidel pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevas patsiendi üldist kehalise koormuse aega, stenokardia algusaega ja ST segmendi olulise depressiooni aega ning vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka nitroglütseriini kasutamise vajadust.

Amlodipiinikasutamist pole seostatud mingite metaboolsete kõrvaltoimetega: see ei mõjutanud plasmalipiidide, veresuhkru ega seerumi kusi-happe tasemeid ning sobis kasutamiseks astmat põdevate patsientidel.

Lapsed

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, ramiprilaadi biosaadavus 45%.

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

Jaotumine

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

Metabolism

Ramipriil metaboliseerub peaaegu täielikult ramiprilaadiks ja diketopiperasiinestriks, diketopiperasiinhappeks ning ramipriili ja ramiprilaadi glükuroniidideks.

Eritumine

Metaboliitide eritumine on peamiselt renaalne.

Ramiprilaadi plasmakontsentratsioonid vähenevad polüfaasiliselt. Aeglase dissotsiatsiooni tõttu tugevast küllastunud sidemest AKE-ga on ramiprilaadi väga madala plasmakontsentratsiooniga terminaalse eliminatsiooni faas pikenenud.

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

Imetamine

Pärast 10 mg ramipriili ühekordse annuse suukaudset manustamist jäi ramipriili kontsentratsioon rinnapiimas allapoole mõõdetavat taset. Korduva manustamise efekt pole teada.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Ramiprilaadi renaalne eritumine on kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel vähenenud ja ramiprilaadi renaalne kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Selle tulemuseks on ramiprilaadi kontsentratsiooni tõus vereplasmas, mis langeb aeglasemalt kui normaalse neerutalitlusega patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Maksakahjustusega patsientidel oli hepaatiliste esteraaside vähenenud aktiivsuse tõttu ramipriili metabolism ramiprilaadiks aeglustunud ja ramipriili tase vereplasmas kõrgem. Ramiprilaadi maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas nendel patsientidel ei erine siiski normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatust.

Amlodipiin:

Imendumine

Suukaudse manustamise järel imendub amlodipiin hästi, maksimaalsed tasemed veres saavuvad 6...12 tunni möödumisel annuse manustamisest. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta selle manustamine koos toiduga. Hinnanguline absoluutne biosaadavus jääb vahemikku 64...80%.

Jaotumine

Jaotusruumala on 21 l/kg. Stabiilne plasmakontsentratsioon (5...15 ng/ml) saavutatakse annuse igapäevase manustamise järel 7...8 päeva jooksul. *In vitro* uuringud on näidanud, et 93...98% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Metabolism ja eritumine

Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks püridiini derivaatideks. 10% lähteühendist ja 60% inaktiivsetest metaboliitidest eritub uriiniga ning 20...25 % roojaga.

Plasmakontsentratsiooni langus viitab kahefaasilisusele. Plasmas lõplik eliminatsiooni poolestusaeg on ligikaudu 35...50 tundi, see on kooskõlas ühekordse annustamisega ööpäevas.

Üldkliirens on 7 ml/min/kg (60 kg patsientide korral: 25 l/h). Eakate patsientidel on selle väärtuseks 19 l/h.

Kasutamine eakatel

Amlodipiini maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saabumisaeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb AUC (kövera alune pindala) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. AUC suurenemine ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedamine südame paispuudulikkusega patsientidel vastasid ootustele patsientide vanuserühma uuringus (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks. 10% lähteühendist eritub muutumatul kujul koos uriiniga. Muudatused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse astmega. Nendele patsientidele võib manustada amlodipiini tavapäraseid annuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud.

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/keha massi kg/ööpäevas ilma kahjulike toimeteta.

Reproduktsoonitoksilisuse 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 või imetamise ajal kutsus esile pöördumatuid neerukahjustusi (neeruvaagna laienemist) järglastel.

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

Seoses amlodipiiniga

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktsooniuuringud ei ole andnud tunnistust toksilisusest, välja arvatud poegimise hiline mine, sünnituse pikem kestus ning poegade elulemuse vähenemine 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/päev (8-kordne* maksimaalne soovitatav annus inimestel (10 mg) mg/m² suhte põhjal). Rottidega läbi viidud teises uuringus, kus isastele rottidele manustati 30 päeva jooksul inimese annusele mg/kg suhte põhjal vastavaid annuseid, tuvastati folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni tasemete langus 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/ööpäev, 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 või kromosoomi tasandil.

*Patsiendi kaalu 50 kg põhjal

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu
Krospovidoon
Hüpromelloos
Mikrokristalliline tselluloos
Glütserooldibehenaat

Ramdacordia 2,5 mg/2,5 mg, kõvakapslid

Kapsli keha ja kaas:
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Ramdacordia 5 mg/5 mg, kõvakapslid

Kapsli keha ja kaas:
Briljantsinine FCF (E133)
Võlupunane AC (E 129)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Ramdacordia 10 mg/5 mg, kõvakapslid

Kapsli keha:
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Kapsli kaas:
Briljantsinine FCF (E133)
Võlupunane AC (E 129)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Ramdacordia 5 mg/10 mg, kõvakapslid

Kapsli keha:
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Kapsli kaas:
Indigotiin (E132)
Asorubiin (E122)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Ramdacordia 10 mg/10 mg, kõvakapslid

Kapsli keha ja kaas:

Indigotiin (E132)

Asorubiin (E122)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovskova 57

SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Ramdacordia 2,5 mg/2,5 mg: 786012

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

04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015.