

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ramipril/Amlodipine Adamed, 2,5 mg/5 mg, hårda kapslar
Ramipril/Amlodipine Adamed, 5 mg/5 mg, hårda kapslar
Ramipril/Amlodipine Adamed, 5 mg/10 mg, hårda kapslar
Ramipril/Amlodipine Adamed, 10 mg/5 mg, hårda kapslar
Ramipril/Amlodipine Adamed, 10 mg/10 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ramipril/Amlodipine Adamed, 2,5 mg/5 mg, hårda kapslar: en kapsel innehåller 2,5 mg ramipril och amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 5 mg/5 mg, hårda kapslar: en kapsel innehåller 5 mg ramipril och amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 5 mg/10 mg, hårda kapslar: en kapsel innehåller 5 mg ramipril och amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 10 mg/5 mg, hårda kapslar: en kapsel innehåller 10 mg ramipril och amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 10 mg/10 mg, hårda kapslar: en kapsel innehåller 10 mg ramipril och amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar

Ramipril/Amlodipine Adamed, 2,5 mg/5 mg, hårda kapslar: hårda gelatinkapslar, ungefär 19 mm långa, kapselhölje: ogenomskinlig, blekt rosa färg, nederdel: ogenomskinlig, vit färg. Innehåll i kapslarna: vitt eller benvitt pulver.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 5 mg/5 mg, hårda kapslar: hårda gelatinkapslar, ungefär 19 mm långa, kapselhölje: ogenomskinlig, rosa färg, nederdel: ogenomskinlig, vit färg. Innehåll i kapslarna: vitt eller benvitt pulver.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 5 mg/10 mg, hårda kapslar: hårda gelatinkapslar, ungefär 19 mm långa, kapselhölje: ogenomskinlig, rödbrun färg, nederdel: ogenomskinlig, vit färg. Innehåll i kapslarna: vitt eller benvitt pulver.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 10 mg/5 mg, hårda kapslar: hårda gelatinkapslar, ungefär 19 mm långa, kapselhölje: ogenomskinlig, mörkt rosa färg, nederdel: ogenomskinlig, vit färg. Innehåll i kapslarna: vitt eller benvitt pulver.
Ramipril/Amlodipine Adamed, 10 mg/10 mg, hårda kapslar: hårda gelatinkapslar, ungefär 19 mm långa, kapselhölje: ogenomskinlig, brun färg, nederdel: ogenomskinlig, vit färg. Innehåll i kapslarna: vitt eller benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni hos vuxna.

Ramipril/Amlodipine Adamed kan ersätta behandling med ramipril och amlodipin i motsvarande doser hos patienter med ett välkontrollerat blodtryck.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Ramipril/Amlodipine Adamed bör inte användas för att inleda en behandling av hypertoni. Doserna av varje enskild komponent ska vara individuellt inställda enligt patientprofil och blodtryckskontroll.

Om det krävs en dosändring, ska doseringsregimen först fastställas individuellt med användning av de enskilda komponenterna ramipril och amlodipin, och när detta är fastställt kan man gå över till Ramipril/Amlodipine Adamed.

Den rekommenderade dosen är en kapsel dagligen. Den maximala dagliga dosen är en kapsel 10 mg/10 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

För att hitta den optimala startdosen och underhållsdosen för patienter med nedsatt njurfunktion ska patienterna titreras individuellt med användning av de enskilda komponenterna amlodipin och ramipril.

Daglig dos av ramipril till patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatininclearance. Hos patienter med kreatininclearance 10-60 ml/min är den maximala dagliga dosen av Ramipril/Amlodipin Adamed 5 mg/10 mg. Ingen minskning av maximal daglig dos behövs hos patienter med kreatininclearance ≥ 60 ml/min..

Ramipril är i viss mån dialyserbar, läkemedlet bör administreras några timmar efter utförd hemodialys. Amlodipin kan inte dialyseras. Amlodipin bör administreras med särskild försiktighet till patienter som genomgår dialys.

Njurfunktion och kaliumnivåer i serum bör övervakas under behandlingen med Ramipril/Amlodipine Adamed. Om njurfunktionen skulle försämrats, ska användningen av Ramipril/Amlodipine Adamed avbrytas och ersättas av de enskilda komponenterna, adekvat inställda.

Nedsatt leverfunktion

Den maximala dagliga dosen är 2,5 mg ramipril.

Äldre

Försiktighet, inklusive tätare blodtryckskontroller, rekommenderas hos äldre patienter, särskilt vid den maximala dosen av Ramipril/Amlodipin Adamed, 10 mg/10 mg, på grund av ökad risk för biverkningar, särskilt hos mycket gamla och sköra patienter.

Lägre inledande dos rekommenderas till äldre och en dosökning bör göras med försiktighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ramipril/Amlodipine Adamed till barn har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1, 5.2 och 5.3 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Eftersom födoämnen inte påverkar upptaget av ramipril och amlodipin, kan Ramipril/Amlodipine Adamed tas oberoende av måltid. Det rekommenderas att Ramipril/Amlodipine Adamed tas vid samma tid varje dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ramipril, amlodipin, övriga ACE (angiotensinkonvertas)-hämmare, dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Relaterat till ramipril

- Samtidig användning av Ramipril/Amlodipine Adamed och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med sakubitril/valsartan. Behandling med Ramipril/Amlodipine Adamed får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).
- En anamnes med angioödem (hereditärt, idiopatiskt eller på grund av tidigare angioödem med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister).
- Extrakorporeala behandlingar som leder till att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral stenosis i njurartärerna eller njurartärstenosis vid endast en kvarvarande njure.
- Andra och tredje trimestern under graviditeten (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Hypotensiva eller hemodynamiskt instabila tillstånd.

Relaterat till amlodipin

- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av vänstra kammarens utflödeskanal (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut myokardinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas för patienter som samtidigt behandlas med diuretika eftersom dessa patienter kan ha en låg blodvolym och/eller saltbrist. Njurfunktion och serumkalium bör övervakas.

Relaterat till ramipril

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Graviditet: ACE-hämmare bör inte sättas in under graviditet. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida få byta till andra antihypertensiva läkemedel som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet är bekräftad bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart, och en alternativ behandling bör sättas in vid behov (se avsnitt 4.3 och 4.6).

- *Patienter med särskild risk för hypotoni*

- Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem löper risk att få ett akut, uttalat blodtrycksfall och försämrad njurfunktion på grund av ACE-hämning, särskilt när en ACE-hämmare eller ett samtidigt givet diuretikum ges för första gången eller vid första doshöjningen.

Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förväntas och medicinsk övervakning inklusive blodtryckskontroller är nödvändigt, exempelvis för:

- patienter med grav hypertoni
- patienter med dekompenenserad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant hinder för ventrikulärt in- eller utflöde (t.ex. stenosis i aorta- eller mitralisklaffen)
- patienter med unilateral njurartärstenos med en andra fungerande njure
- Patienter hos vilka vätske- eller saltbrist föreligger eller kan utvecklas (inklusive patienter som behandlas med diuretika).
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som genomgår större operationer eller under anestesi med medel som framkallar hypotoni.

I allmänhet rekommenderas det att dehydrering, hypovolemi eller saltbrist korrigeras innan behandling sätts in (hos patienter med hjärtsvikt måste emellertid en sådan korrigerande åtgärd vägas noga mot risken för volymöverblastning).

- Övergående eller persistent hjärtsvikt efter myokardinfarkt.

- Patienter som löper risk för kardiell eller cerebral ischemi i händelse av akut hypotoni
Den inledande fasen i behandlingen kräver särskild medicinsk övervakning.

- *Äldre patienter*

Se avsnitt 4.2.

Kirurgi

Det rekommenderas att behandling med ACE-hämmare, t.ex. ramipril, om möjligt ska sättas ut en dag före operationen.

Övervakning av njurfunktion

Njurfunktionen ska bedömas före och under behandling och dosen justeras utefter den, särskilt under de första veckorna av behandlingen. Särskilt noggrann övervakning krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämring av njurfunktionen, särskilt för patienter med kronisk hjärtsvikt eller efter en njurtransplantation.

Angioödem

Angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrade andning) har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8). Vid händelse av angioödem måste ramipril sättas ut.

Akutbehandling ska sättas in snarast. Patienten bör läggas in på sjukhus för observation i minst 12 till 24 timmar och skrivas ut först när symtomen har försvunnit helt.

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av cilazapril. Behandling med Ramipril/Amlodipine Adamed får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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

Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering

Sannolikheten och allvarlighetsgraden för anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner mot insektsgift och andra allergener ökar under ACE-hämning. En tillfällig utsättning av ramipril bör övervägas före desensibilisering.

Övervakning av elektrolyter: Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltsubstitut), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller co-trimoxazol även känt som trimetoprim/sulfametoxazol och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare kan dock hyperkalemi uppträda. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska övervakas (se avsnitt 4.5).

Övervakning av elektrolyter: Hyponatremi

SIADH (Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlats med ramipril. Det rekommenderas att natriumnivåerna i serum kontrolleras regelbundet hos äldre och hos andra patienter med risk för hyponatremi.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, liksom trombocytopeni och anemi, har setts i sällsynta fall och även benmärgsdepression har rapporterats. Övervakning av antalet vita blodceller rekommenderas för detektion av en eventuell leukopeni. Mer frekvent övervakning tillråds i den inledande behandlingsfasen och hos patienter med nedsatt njurfunktion, de med samtidig kollagensjukdom (t.ex. lupus erythematosus eller scleroderma), alla de som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbildningen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Etniska skillnader

ACE-hämmare ger upphov till en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Liksom andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt när det gäller att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter, troligen på grund av en högre prevalens av hypertoni med låg reninivå hos den svarta hypertensiva patientgruppen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan kännetecknas som icke-produktiv, persistent och går över när behandlingen har avslutats. Hosta som har inducerats av ACE-hämmare bör betraktas som en del av differentialdiagnosen för hosta.

Relaterat till amlodipin

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt bör behandlas med försiktighet. I en långsiktig, placebokontrollerad studie på patienter med grav hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre i gruppen som behandlats med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumflödeshämmare, inklusive amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och dödsfall.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Halveringstiden för amlodipin är förlängd och AUC-värden är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför sättas in vid den nedre änden av dosintervallet och försiktighet bör iaktas, både vid initial behandling och när dosen ökas. Långsam dositering och noggrann övervakning kan krävas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Hos äldre bör en dosökning göras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, det vill säga i princip "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Relaterat till ramipril

Data från kliniska prövningar har visat att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av ett enda RAAS-verkande medel (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kontraindicerade kombinationer

Extrakorporeala behandlingar som leder till att blodet kommer i kontakt med negativt laddade ytor såsom dialys eller hemofiltration med vissa högfluxmembran (t.ex. polyakrylonitrilmembran) och aferes av lipoprotein med låg densitet med dextransulfat på grund av ökad risk för allvarliga anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs, bör man överväga att använda en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av blodtryckssänkande medel.

Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandling med ramipril får inte påbörjas förrän 36 timmar efter intag av den sista dosen av sakubitril/valsartan. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter den sista dosen av ramipril.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Läkemedel som ökar risken för angioödem

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Även om serumkalium vanligtvis ligger inom normala gränser, kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till betydande ökningar av serumkalium. Försiktighet bör också iakttas när ramipril administreras samtidigt med andra medel som ökar serumkalium, t.ex. angiotensin II-antagonister, trimetoprim och cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol). Trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum som amilorid. Därför rekommenderas inte kombinationen av ramipril med ovan nämnda läkemedel. Om samtidig användning är indicerad, ska de användas med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium.

Ciklosporin och takrolimus

Hyperkalemi kan uppträda vid samtidig användning av ACE-hämmare med ciklosporin och takrolimus. Övervakning av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan uppträda vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Kontroll av serumkalium rekommenderas.

Antihypertensiva medel (t.ex. diuretika) och andra substanser som kan sänka blodtrycket (t.ex. nitrater, tricykliska antidepressiva medel, anestesimedel, akut alkoholintag, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):

Potentiering av risken för hypotoni är att förvänta (se avsnitt 4.2 för diuretika).

Vasopressorsympatomimetika och andra substanser (t.ex. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin) som kan minska den blodtryckssänkande effekten av ramipril:

Övervakning av blodtrycket rekommenderas.

Allopurinol, immunsuppressiva medel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan förändra antalet blodkroppar:

Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Litiumsalter: Utsöndringen av litium kan minskas av ACE-hämmare och därför kan litiumtoxiciteten öka. Litiumnivån måste övervakas.

Antidiabetika inklusive insulin: Hypoglykemiska reaktioner kan förekomma. Övervakning av blodglukos rekommenderas.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och acetylsalicylsyra: En minskning av den blodtryckssänkande effekten av ramipril är att förvänta. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan dessutom leda till en ökad risk för försämring av njurfunktionen och till en ökning av kalemi.

Relaterat till amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till en signifikant ökning av amlodipinexponeringen vilket resulterar i en ökad risk för hypotension. Den kliniska omvandlingen av dessa PK-variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan alltså vara befogat.

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

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan ökas hos vissa patienter vilket leder till starkare blodtryckssänkande effekter.

Dantrolen (infusion): Hos djur observeras letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi bör man undvika att samadministrera kalciumkanalblockerare som t.ex. amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid hanteringen av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin läggs till de blodtryckssänkande effekterna av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

Takrolimus: Det finns en risk för förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid samtidig administrering med amlodipin. Den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd.

För att undvika takrolimustoxicitet är det vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus nödvändigt med övervakning av takrolimusnivåerna i blodet, samt i tillämpliga fall dosjustering av takrolimus.

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-hämmare: mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat

Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

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

Simvastatin: Samadministrering av flera doser av 10 mg amlodipin och 80 mg simvastatin ledde till en ökning på 77 % av exponeringen för simvastatin jämfört med när enbart simvastatin gavs. Begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen till patienter på amlodipin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Ramipril/Amlodipine Adamed rekommenderas inte under graviditetens första trimester och är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester.

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

Graviditet

Relaterat till ramipril

Ramipril rekommenderas inte under den första trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologisk evidens angående risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravida få byta till andra antihypertensiva läkemedel som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet är bekräftad bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart, och alternativ behandling bör sättas in vid behov.

ACE inhibitorterapi under andra och tredje trimestern är känd för att inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, retardation av skallens ossifikation) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare skulle ha skett från graviditetens andra trimester, rekommenderas ultraljudsundersökning av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör observeras noga beträffande hypotoni, oliguri och hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Relaterat till amlodipin

Säkerhet för amlodipin vid graviditet har inte fastställts.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3).

Användning vid graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig själv medför större risk för modern och foster.

Amning

Relaterat till ramipril

Eftersom det endast finns otillräcklig information att tillgå om användningen av ramipril under amning (se avsnitt 5.2), är ramipril inte rekommenderat och alternativa behandlingar med mer väldokumenterade säkerhetsprofiler under amning är att föredra, särskilt under amning av ett nyfött eller prematurt barn.

Relaterat till amlodipin

Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandling med amlodipin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med amlodipinbehandling för kvinnan.

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i huvudena på spermatozoer har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumflödeshämmare. Kliniska data är otillräckliga när det gäller den möjliga effekten av amlodipin på fertilitet.

Flera djurstudier har visat att amlodipin har en negativ inverkan på fertiliteten hos män (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ramipril/Amlodipine Adamed kan ha mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t.ex. symtom på sänkt blodtryck som yrsel, huvudvärk, trötthet) kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga, och kan därför utgöra en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t.ex. vid framförandet av ett fordon eller användningen av maskiner). Detta kan inträffa särskilt i början av behandlingen eller vid byte från andra preparat. Efter den första dosen eller efterföljande dosökningar är det inte tillrådligt att köra bil eller använda maskiner under flera timmar.

4.8 Biverkningar

I säkerhetsprofilen för ramipril ingår ihållande torrhosta och reaktioner som beror på hypotoni. Allvarliga biverkningar innefattar stroke, myokardinfarkt, angioödem, hyperkalemi, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

De oftast rapporterade biverkningarna under behandling med amlodipin är somnolens, yrsel, huvudvärk, palpitationer, rodnad, buksmärta, illamående, svullna fotleder, ödem och trötthet.

Biverkningsfrekvenser definieras enligt följande konvention:

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

Följande läkemedelsbiverkningar har rapporterats under behandlingen med ramipril och amlodipin var för sig:

Organsystem	Frekvens	Ramipril	Amlodipin
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Eosinofili	
	Sällsynta	Minskat antal vita blodceller (inklusive neutropeni eller agranulocytos), minskat antal röda blodceller, lägre hemoglobinnivå, minskat antal trombocyter	
	Mycket sällsynta		Leukocytopeni, trombocytopeni

Organsystem	Frekvens	Ramipril	Amlodipin
	Ingen känd frekvens	Benmärgssvikt, pancytopeni, hemolytisk anemi	
Immunsystemet	Mycket sällsynta		Allergiska reaktioner
	Ingen känd frekvens	Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, ökad mängd antinukleära antikroppar	
Metabolism och nutrition	Vanliga	Förhöjt blodkalium	
	Mindre vanliga	Anorexi, nedsatt aptit	
	Mycket sällsynta		Hyperglykemi
	Ingen känd frekvens	Sänkt blodnatrium	
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)	
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sänkt stämningsläge, oro, nervositet, rastlöshet, sömnstörning inklusive somnolens	Insomni, förändrat stämningsläge (inklusive oro), depression
	Sällsynta	Förvirringstillstånd	Förvirring
	Ingen känd frekvens	Störd uppmärksamhet	
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel	Somnolens, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Vertigo, parestesi, ageusi, dysgeusi	Tremor, dysgeusi, synkope, hypoestesi, parestesi
	Sällsynta	Tremor, balansrubbnings	
	Mycket sällsynta		Hypertoni, perifer neuropati
	Ingen känd frekvens	Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämrade psykomotoriska färdigheter, brännande känsla, parosmi	Extrapyramidal sjukdom
Ögon	Vanliga		Synstörning (inklusive diplopi)
	Mindre vanliga	Synstörning inklusive dimsyn	
	Sällsynta	Konjunktivit	
Öron och balansorgan	Mindre vanliga		Tinnitus
	Sällsynta	Nedsatt hörsel, tinnitus	
Hjärtat	Vanliga		Palpitationer
	Mindre vanliga	Myokardischemi inklusive angina pectoris eller myokardinfarkt, takykardi, arytmier,	Arytmier, (Inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)

Organsystem	Frekvens	Ramipril	Amlodipin
		palpitationer, perifera ödem	
	Mycket sällsynta		Hjärtinfarkt
Blodkär	Vanliga	Hypotoni, sänkt ortostatiskt blodtryck, synkope	Rodnad
	Mindre vanliga	Rodnad	Hypotoni
	Sällsynta	Vaskulär stenosis, hypoperfusion, vaskulit	
	Mycket sällsynta		Vaskulit
	Ingen känd frekvens	Raynauds fenomen	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Icke-produktiv rethosta, bronkit, sinuit, dyspné	Dyspnoea
	Mindre vanliga	Bronkialspasm inklusive förvärrad astma, nästäppa	Hosta, rinit
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinal inflammation, störd matsmältning, bukobehag, dyspepsi, diarré, illamående, kräkning	Buksmärtor, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
	Mindre vanliga	Pankreatit (fall med dödlig utgång har i undantagsfall rapporterats med ACE-hämmare), förhöjda pankreasenzymer, tunntarmsangioödem, buksmärtor inklusive gastrit, förstoppning, muntorrhet	Kräkningar, torr mun
	Sällsynta	Glossit	
	Mycket sällsynta		Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
	Ingen känd frekvens	Aftös stomatit	
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymer och/eller konjugerat bilirubin	
	Sällsynta	Kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada	
	Mycket sällsynta		Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymer*
	Ingen känd frekvens	Akut leversvikt, kolestatisk eller cytolytisk hepatit (i undantagsfall med dödlig utgång)	
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, särskilt makulopapulära	
	Mindre vanliga	Angioödem; i undantagsfall kan	Alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros, klåda, utslag, exantem

Organsystem	Frekvens	Ramipril	Amlodipin
		tilltäppningen av luftvägarna på grund av angioödem ha en dödlig utgång; klåda, hyperhidros	Urtikaria
	Sällsynta	Exfoliativ dermatit, urtikaria, onykolys	
	Mycket sällsynta	Ljuskänslighetsreaktion	Angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasisliknande dermatit, pemfigoida eller likenoida exantem eller enantem, alopeci	Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer, myalgi	Ankel svullnad, muskelkramp
	Mindre vanliga	Artralgi	Artralgi, myalgi, ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, förvärrad befintlig proteinuri, förhöjt blodurea, förhöjt blodkreatinin	Miktionsstörning, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Övergående erektil impotens, minskad sexualdrift	Impotens, gynekomasti
	Ingen känd frekvens	Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga		Ödem
	Vanliga	Bröstsmärta, trötthet	Trötthet, asteni
	Mindre vanliga	Pyrexia	Bröstsmärta, smärta, sjukdomskänsla
	Sällsynta	Asteni	
Undersökningar	Mindre vanliga		Viktökning, viktninskning

* - mestadels förenligt med kolestas

Pediatrisk population

Säkerheten för ramipril övervakades hos 325 barn och ungdomar, i åldern 2-16 år, under 2 kliniska prövningar. Även om biverkningarnas karaktär och svårighetsgrad liknar den hos vuxna, är frekvensen av följande högre hos barn:

Takykardi, nästäppa och rinit, "vanliga" (dvs $\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos pediatrisk population och "mindre vanliga" (dvs $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) hos vuxen population.

Konjunktivit "vanlig" (dvs $\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos barn och "sällsynt" (dvs $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) i den vuxna populationen.

Tremor och urtikaria "mindre vanliga" (dvs. $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) i den pediatriiska populationen och "sällsynta" (dvs. $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) i den vuxna populationen.

Den totala säkerhetsprofilen för ramipril hos pediatriiska patienter skiljer sig inte signifikant från säkerhetsprofilen hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Relaterat till ramipril

Symtom

Symtom som är associerade med överdosering av ACE-hämmare kan innefatta kraftig perifer vasodilatation (med markant hypotoni, chock), bradykardi, elektrolytstörningar och njursvikt.

Hantering

Patienten ska övervakas noga och behandlingen ska vara symtominriktad och stödjande. Förslag på åtgärder inkluderar primär avgiftning (magsköljning, administrering av adsorbenter) och åtgärder för att återställa hemodynamisk stabilitet, inklusive administrering av alfa 1-adrenerga agonister eller angiotensin II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, elimineras dåligt från den allmänna cirkulationen med hemodialys.

Relaterat till amlodipin

Hos människor är erfarenheten av avsiktlig överdos begränsad.

Symtom

Tillgängliga data tyder på att en stor överdos kan leda till kraftig perifer vasodilatation och eventuellt reflextakykardi. Markant och troligen långvarig systemisk hypotoni upp till och inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

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

Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av amlodipinöverdos kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inklusive frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteter i högläge och uppmärksamhet på cirkulerande vätskevolym och urinproduktion.

Ett kärlsammandragande medel kan vara till hjälp för att återställa kärltonus och blodtryck, förutsatt att dess användning inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan vara välgörande för att häva effekterna av kalciumkanalblockaden.

Magsköljning kan vara till nytta i vissa fall. Hos friska försökspersoner har det visat sig att användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg minskar absorptionshastigheten för amlodipin. Eftersom amlodipin i hög grad är proteinbundet är dialys sannolikt inte till någon nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: en ACE-hämmare och kalciumantagonist, ATC-kod: C09 BB07

Ramipril

Verkningsmekanism

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonymer: angiotensinkonvertas; kininas II). I plasma och vävnad katalyserar detta enzym omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktorsubstansen angiotensin II, samt nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin. Reducerad angiotensin II-bildning och hämning av bradykinin nedbrytning leder till vasodilatation.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en sänkning av aldosteronsekretionen. Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare var lägre hos svarta (afro-karibiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en population med hypertoni på grund av låg reninivå) än hos icke svarta patienter.

Farmakodynamisk effekt

Antihypertensiva egenskaper:

Administrering av ramipril ger en markant reduktion av perifer arteriell resistens. I allmänhet sker inga större förändringar av renalt plasmaflöde och glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till patienter med hypertoni leder till en sänkning av blodtrycket i liggande och stående utan någon kompenserande ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter blir den antihypertensiva effekten av en engångsdos märkbar 1 till 2 timmar efter oral administrering. Den maximala effekten av en engångsdos nås oftast 3 till 6 timmar efter oral administrering. Den antihypertensiva effekten av en engångsdos varar vanligtvis i 24 timmar.

Den maximala antihypertensiva effekten av fortsatt behandling med ramipril är i allmänhet märkbar efter 3 till 4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten upprätthålls under långvarig behandling som pågått i 2 år. Abrupt utsättning av ramipril framkallar inte någon snabb och förhöjd rebound-ökning av blodtrycket.

Klinisk effekt och säkerhet

Kardiovaskulär prevention

En preventiv placebokontrollerad studie (HOPE-studien) utfördes i vilken ramipril var ett tillägg till standardbehandling till fler än 9 200 patienter. Patienter med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom efter antingen aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (anamnes med koronar hjärtsjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom) eller diabetes mellitus med minst en ytterligare riskfaktor (dokumenterad mikroalbuminuri, hypertoni, förhöjd nivå av totalt kolesterol, låg nivå av HDL (high density lipoprotein)-kolesterol eller cigarettökning) ingick i studien.

Studien visade att ramipril statistiskt signifikant minskar incidensen av myokardinfarkt, dödsfall på grund av kardiovaskulära orsaker och stroke, ensamt och i kombination (primärt kombinerade händelser).

Tabell 1. HOPE-studien: Primära resultat				
	Ramipril %	Placebo %	Relativ risk (95 % konfidensintervall)	p-värde
Alla patienter	n=4 645	N=4 652		
Primärt kombinerade händelser	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
Myokardinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70–0,90)	< 0,001
Dödsfall på grund av kardiovaskulära orsaker	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
Stroke	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001
Sekundära effektmått				
Dödsfall oavsett orsak	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005

Behov av revaskularisering	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
Sjukhusvård på grund av instabil angina	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,10)	Ej signifikant
Sjukhusvård på grund av hjärtsvikt	3,2	3,5	0,88 (0,70–1,10)	0,25
Komplikationer i samband med diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

I MICRO-HOPE-studien, en fördefinierad delstudie från HOPE, undersöktes effekten av tillägget av ramipril 10 mg till den befintliga läkemedelsregimen jämfört med placebo på 3 577 patienter som var minst ≥ 55 år gamla (utan övre åldersgräns), de flesta med typ 2-diabetes (och minst en annan kardiovaskulär riskfaktor), med normalt blodtryck eller hypertoni.

Den primära analysen visade att 117 (6,5 %) av deltagarna på ramipril och 149 (8,4 %) på placebo utvecklade öppen nefropati, vilket motsvarar en RRR (relativ riskreduktion) på 24 %; 95 % CI [3–40], $p = 0,027$.

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie på 244 pediatrika patienter med hypertoni (73 % primär hypertoni), i åldern 6–16 år, fick patienterna antingen en låg, medelstor eller hög dos av ramipril för att uppnå plasmakoncentrationer av ramiprilat motsvarande dosintervallet för vuxna på 1,25 mg, 5 mg och 20 mg på basis av kroppsvikt. Efter 4 veckor var ramipril ineffektivt i effektmåttet sänkning av systoliskt blodtryck men sänkte det diastoliska blodtrycket vid den högsta dosen. Både medelstora och höga doser av ramipril visade signifikant minskning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck hos barn med bekräftad hypertoni.

Denna effekt sågs inte i en 4 veckors, doseskalrande, randomiserad, dubbelblind utsättningsstudie på 218 pediatrika patienter i åldern 6–16 år (75 % primär hypertoni), där både diastoliska och systoliska blodtryck uppvisade en blygsam rebound men inte någon statistiskt signifikant återgång till baslinjen, i alla tre testade dosnivåer [låg dos (0,625 mg–2,5 mg), medelstor dos (2,5 mg–10 mg) eller hög dos (5 mg–20 mg)] ramipril baserad på vikt. Ramipril hade inget linjärt dossvar i den undersökta pediatrika populationen.

Amlodipin

Verkningsmekanism

Amlodipin är en kalciumflödeshämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana inflödet av kalciumjoner i hjärt- och glatt kärlmuskulatur.

Mekanismen för den antihypertensiva verkan av amlodipin beror på en direkt avslappnande effekt på glatt kärlmuskulatur. Den exakta mekanismen genom vilken amlodipin lindrar angina är inte fullständigt utredd men amlodipin reducerar den totala ischemiska belastningen genom följande två verkningar:

1) Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar på så sätt den totala perifera resistensen (afterload) som hjärtat arbetar emot. Eftersom hjärtfrekvensen förblir stabil, reducerar denna avlastning av hjärtat energiförbrukningen i myokardiet och därmed syrebehovet.

2) Verkningsmekanismen för amlodipin involverar troligen även utvidgning av koronarartärernas huvudstammar och koronara arterioler, både i normala och ischemiska regioner. Denna utvidgning ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarartärspasm (Prinzmetals eller variant-angina). Hos patienter med hypertoni ger dosering en gång dagligen kliniskt signifikanta sänkningar av blodtrycket i både liggande och stående ställning under hela dygnsintervallet. På grund av att verkan uppkommer långsamt sker ingen akut hypotoni vid administrering av amlodipin.

Amlodipin har inte associerats med några negativa metabola effekter eller förändringar av plasmalipider och är lämpligt att använda till patienter med astma, diabetes och gikt.

Användning till patienter med hjärtsvikt

I en långsiktig, placebokontrollerad studie (PRAISE-2) av amlodipin till patienter med NYHA III- och IV-hjärtsvikt utan kliniska symtom eller objektiva fynd som tyder på bakomliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika, hade amlodipin ingen effekt på total kardiovaskulär mortalitet. I samma population associerades amlodipin med ökade rapporter om lungödem.

Prövning av behandling för att förebygga hjärtattack (ALLHAT)

En randomiserad, dubbelblind morbiditet-mortalitetsstudie som kallades Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) utfördes för att jämföra nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens terapier jämfört med tiaziddiuretika, klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 eller äldre randomiserades och följdes upp i medeltal 4,9 år. Patienterna hade minst en ytterligare CHD-riskfaktor, inklusive: tidigare myokardinfarkt eller stroke (> 6 månader före rekrytering) eller annan dokumenterad aterosklerotisk CVD (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarhypertrofi diagnostiserad med elektrokardiogram eller ekokardiografi (20,9 %), nuvarande cigarettrökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en sammanställning av fatal CHD eller icke-fatal myokardinfarkt. Det fanns ingen signifikant skillnad i det primära effektmåttet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: RR (relativ risk) 0,98 95 % CI (0,90–1,07) $p = 0,65$. Bland sekundära effektmått var incidensen av hjärtsvikt (komponent i ett sammanställt, kombinerat kardiovaskulärt effektmått) signifikant högre i amlodipingruppen jämfört med klortalidongruppen (10,2 % mot 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Det fanns emellertid ingen signifikant skillnad i mortalitet oavsett orsak mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling. RR 0,96 95 % CI (0,89–1,02) $p = 0,20$.

Användning hos barn (6 år och äldre)

I en studie på 268 barn i åldern 6–17 år med företrädesvis sekundär hypertoni, visade en jämförelse av en 2,5 mg-dos och en 5,0 mg-dos av amlodipin med placebo, att båda doserna sänkte det systoliska blodtrycket signifikant mer än placebo. Skillnaden mellan de två doserna var inte statistiskt signifikant.

De långsiktiga effekterna av amlodipin på tillväxt, pubertet och allmän utveckling har inte studerats. Den långsiktiga effekten av amlodipin på behandling i barndomen för att minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ramipril/Amlodipine Adamed för alla grupper av den pediatriiska populationen för godkänd indikation (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ramipril

Absorption

Efter oral administrering absorberas ramipril snabbt från magtarmkanalen: maximala plasmakoncentrationer av ramipril uppnås inom en timme. Baserat på fynd i urinen är absorptionens omfattning minst 56 % och påverkas inte signifikant av närvaron av födoämnen i magtarmkanalen. Biotillgängligheten för den aktiva metaboliten ramiprilat efter oral administrering av 2,5 mg och 5 mg ramipril är 45 %. Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat, den enda aktiva metaboliten av ramipril, uppnås 2–4 timmar efter intag av ramipril. Steady state-plasmakoncentrationer av ramiprilat efter dosering en gång dagligen med de vanliga doserna av ramipril uppnås ungefär vid den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

Serumproteinbindningen av ramipril är cirka 73 % och för ramiprilat cirka 56 %.

Metabolism

Ramipril metaboliseras nästan helt till ramiprilat, och till diketopiperazinester, diketopiperazinsyran, och glukuroniderna för ramipril och ramiprilat.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras primärt via njurarna. Plasmakoncentrationer av ramiprilat sjunker på ett polyfasiskt sätt. På grund av dess starka, mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociering från enzymet, uppvisar ramiprilat en förlängd terminal elimineringsfas vid mycket låga plasmakoncentrationer. Efter flera doser en gång dagligen av ramipril, var den effektiva halveringstiden för ramiprilatkoncentrationer 13–17 timmar för doserna på 5–10 mg och längre för de lägre doserna på 1,25–2,5 mg. Denna skillnad har samband med enzymets mättningsbara kapacitet att binda ramiprilat. En oral engångsdos av ramipril producerade en icke detekterbar nivå av ramipril och dess metabolit i bröstmjolk. Effekten av flera doser är emellertid okänd.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av ramiprilat är reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renal clearance av ramiprilat är proportionellt relaterad till kreatininclearance. Detta leder till förhöjda plasmakoncentrationer av ramiprilat, vilka sjunker långsammare än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metabolismen av ramipril till ramiprilat fördröjd, på grund av minskad aktivitet av leveresteraser, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var förhöjda. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljer sig emellertid inte från de som ses hos patienter med normal leverfunktion.

Amning

En oral engångsdos av ramipril gav en icke detekterbar nivå av ramipril och dess metabolit i bröstmjolk. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för ramipril studerades på 30 pediatrika hypertensiva patienter, ålder 2–16 år, vikt ≥ 10 kg. Efter doser på 0,05 till 0,2 mg/kg metaboliserades ramipril snabbt och omfattande till ramiprilat. Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat uppkom inom 2–3 timmar.

Ramiprilat-clearance är i hög grad korrelerad med logaritmen för kroppsvikt ($p < 0,01$) liksom med dos ($p < 0,001$). Clearance och distributionsvolym ökade med stigande ålder hos barnen för varje dosgrupp. För dosen på 0,05 mg/kg till barn uppnåddes exponeringsnivåer som var jämförbara med nivåerna för vuxna som behandlades med ramipril 5 mg. Dosen på 0,2 mg/kg till barn ledde till exponeringsnivåer som var högre än den maximala rekommenderade dosen på 10 mg per dag till vuxna.

Amlodipin

Absorption, distribution, plasmaproteinbindning: Efter oral administrering av terapeutiska doser absorberas amlodipin väl med maximala nivåer i blodet mellan 6 och 12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 och 80 %. Distributionsvolymen är cirka 21 liter/kg. *In vitro*-studier har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av födointag.

Biotransformation/eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden i plasma är cirka 35–50 timmar och är förenlig med dosering en gång dagligen. Amlodipin metaboliseras i stor omfattning av levern till inaktiva metaboliter där 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras i urinen.

Nedsatt leverfunktion

Det finns mycket begränsade kliniska data om amlodipinadministrering till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har minskad clearance av amlodipin vilket leder till en längre halveringstid och en ökning av AUC på cirka 40–60 %.

Äldre

Tiden det tar att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Amlodipin-clearance tenderar att sjunka med resulterande öknings av AUC och elimineringshalveringstid hos äldre patienter. Öknings av AUC och elimineringshalveringstid hos patienter med kongestiv hjärtsvikt såg ut som förväntat för den studerade patientåldersgruppen.

Pediatrik population

En populationsstudie av PK har utförts på 74 hypertensiva barn i åldern 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick amlodipin mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn som var 6 till 12 år och ungdomar som var 13 till 17 år var typisk oral clearance (CL/F) 22,5 respektive 27,4 liter/timme hos pojkar och 16,4 respektive 21,3 liter/timme hos flickor. En stor variabilitet i exponering mellan olika individer observerades. Data rapporterade för barn under 6 år är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

Relaterat till ramipril

Det har visats att oral administrering av ramipril inte framkallar akut toxicitet hos gnagare och hundar. Studier med kronisk oral administrering har utförts på råttor, hundar och apor.

Indikationer på förändringar av plasmaelektrolyter och av blodbildningen har hittats hos de tre djurslagen. Som ett uttryck för den farmakodynamiska aktiviteten för ramipril, har en uttalad förstoring av den juxtaglomerulära apparaten noterats hos hundar och apor från dagliga doser på 250 mg/kg/dag.

Råttor, hundar och apor tolererade dagliga doser på 2, 2,5 respektive 8 mg/kg/dag utan skadliga effekter.

Studier av reproduktionseffekter på råttor, kaniner och apor avslöjade inga teratogena egenskaper.

Fertilitet påverkades inte hos varken han- eller honråttor.

Administreringen av ramipril till honråttor under fosterperioden och amningen gav irreversibla njurskador (utvidgning av njurbäckenet) hos avkomman vid dagliga doser på 50 mg/kg kroppsvikt eller högre.

Omfattande mutagenitetstestning med användning av flera testsystem har inte givit någon indikation om att ramipril har mutagena eller genotoxiska egenskaper.

Irreversibla njurskador har observerats hos mycket unga råttor som fått en engångsdos av ramipril.

Relaterat till amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och möss har visat fördröjda förlossningsdatum, förlängt förlossningsarbete och minskad överlevnad hos avkomman vid doser som är cirka 50 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människor baserat på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det fanns ingen effekt på fertiliteten hos råttor som fick amlodipin (hanar i 64 dagar och honor 14 dagar före parning) vid doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade humana dosen på 10 mg på basis av mg/m²).

I en annan råttstudie i vilken hanrättor fick amlodipinbesilat i 30 dagar vid en dos som var jämförbar med den humana dosen baserat på mg/kg, upptäcktes sänkning av plasmanivån av follikelstimulerande hormon och testosteron liksom minskningar av spermadensitet och antal mogna spermatider och sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Råttor och möss som fick amlodipin i maten i två år, vid koncentrationer som var beräknade att ge dagliga dosnivåer på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag visade ingen evidens för carcinogenicitet. Den högsta dosen (för möss lika med, och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg på basis av mg/m²) var nära den maximala tolererade dosen för möss men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå.

*Baserat på en patient som väger 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mikrokristallin cellulosa

Vattenfri kalciumhydrogenfosfat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Natriumstearyl fumarat

Kapselhölje (2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Kapselhölje (10 mg/10 mg)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/aluminium/PVC/aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiwicza 6A

05-152 Czosnów

Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr:

2,5 mg/5 mg: 49203

5 mg/5 mg: 49204

10 mg/5 mg: 49205

5 mg/10 mg: 49206

10 mg/10 mg: 49207

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2014-06-19

Datum för den senaste förnyelsen: 2019-05-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-07