

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 10 mg/5 mg/5 mg hårda kapslar
Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 10 mg/5 mg/10 mg hårda kapslar
Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 10 mg/10 mg/10 mg hårda kapslar
Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 20 mg/5 mg/5 mg hårda kapslar
Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 20 mg/5 mg/10 mg hårda kapslar
Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 20 mg/10 mg/10 mg hårda kapslar

2 KVALITATIVOCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 5 mg ramipril.

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 10 mg ramipril

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 10 mg ramipril

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 5 mg ramipril

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 10 mg ramipril

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar: varje hård kapsel innehåller 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) och 10 mg ramipril

Hjälpämnen med känd effekt

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar: varje kapsel innehåller 84 mg laktos (som monohydrat)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar: varje kapsel innehåller 79 mg laktos (som monohydrat)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar: varje kapsel innehåller 79 mg laktos (som monohydrat)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar: varje kapsel innehåller 84 mg laktos (som monohydrat)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar: varje kapsel innehåller 79 mg laktos (som monohydrat)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar: varje kapsel innehåller 79 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar: hård gelatinkapsel med en längd av ca 22 mm med grön överdel med svart text RAR och grön kapselkropp med svart text 1

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar: hård gelatinkapsel med en längd av ca 22 mm med röd överdel med svart text RAR och gul kapselkropp med svart text 2

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar: hård gelatinkapsel med en längd av ca 22 mm med grön överdel med svart text RAR och gul kapselkropp med svart text 3

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar: hård gelatinkapsel med en längd av ca 22 mm med röd överdel med svart text RAR och röd kapselkropp med svart text 4

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar: hård gelatinkapsel med en längd av ca 22 mm med brun överdel med svart text RAR och gul kapselkropp med svart text 5

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar: hård gelatinkapsel med en längd av ca 22 mm med gul överdel med svart text RAR och gul kapselkropp med svart text 6

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed är indicerat som substitutionsterapi för behandling av primär hypertoni i kombination med primär hyperkolesterolemi eller kombinerad hyperlipidemi hos vuxna patienter som redan kontrolleras tillfredsställande med rosuvastatin, amlodipin och ramipril givna samtidigt i samma dos som i kombinationen, men som separata läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kombinationen med fast dos lämpar sig inte för inledande behandling.

Innan byte till Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed ska patienter vara välinställda på stabila doser av monokomponenterna som tas samtidigt. Dosen av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed ska baseras på doserna av de enskilda komponenterna vid tidpunkten för bytet.

Om dosjustering krävs för någon av de aktiva substanserna i den fasta kombinationen av något skäl (t.ex. nydiagnostiserad relaterad sjukdom, förändring av patientens tillstånd eller på grund av läkemedelsinteraktion) ska de enskilda komponenterna användas igen för att fastställa doseringen.

Rekommenderad dos är 1 kapsel per dag.

Innan behandlingen påbörjas ska patienten påbörja en standardiserad kolesterolsänkande kost som ska fortsätta under behandlingen.

Särskilda patientgrupper

Patienter som behandlas med diuretika

Försiktighet rekommenderas hos patienter som behandlas med diuretika eftersom dessa patienter kan ha vätske- och/eller saltbrist. Njurfunktion och serumkaliumnivå bör monitoreras.

Äldre

Kombinationen med fast dos lämpar sig inte för inledande behandling. Läkemedel med enskilda komponenter bör användas för att starta behandlingen eller för att justera dosen. Försiktighet, inklusive tätare övervakning av blodtrycket, rekommenderas hos äldre patienter, särskilt vid maximal dos av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed på grund av större risk för biverkningar, särskilt hos mycket äldre och sköra patienter. Kombinationen lämpar sig inte för inledande behandling. Hos äldre patienter bör plasmakreatininnivåer tolkas med hänsyn till ålder, kroppsvikt och kön.

Nedsatt njurfunktion

Den fasta doskombinationen lämpar sig inte för inledande behandling. Läkemedel med enskilda komponenter bör användas för att starta behandlingen eller för att justera dosen.

Daglig dos av ramipril hos patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatininclearance.

- Om kreatininclearance är ≥ 60 ml/min är den maximala dagliga dosen av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 20 mg/10 mg/10 mg, 20 mg/5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg/10 mg eller 10 mg/5 mg/10 mg.
- Om kreatininclearance är mellan 30–60 ml/min är den maximala dagliga dosen av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed 20 mg/5 mg/5 mg eller 10 mg/5 mg/5 mg.

Användning av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är kontraindicerad för alla doser (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Njurfunktion och serumkaliumnivåer bör monitoreras under behandling med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed. Vid försämring av njurfunktionen ska Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed sättas ut och ersättas med de enskilda komponenterna i lämpligt justerade doser.

Nedsatt leverfunktion

Den maximala dagliga dosen är 2,5 mg ramipril. Därför bör Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed inte användas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Etnicitet

Ökad systemisk exponering för rosuvastatin har observerats hos patienter av asiatiskt ursprung (se avsnitt 5.2).

Genetiska polymorfismer

Specifika typer av genetisk polymorfism är kända för att kunna leda till ökad rosuvastatinexponering (se avsnitt 5.2). För patienter som man vet har sådana specifika typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

Dosering hos patienter med predisponerande faktorer för myopati

Rosuvastatin bör användas med försiktighet hos patienter med predisponerande faktorer för myopati (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling

Rosuvastatin är ett substrat för olika transportproteiner (t.ex. OATP1B1 och BCRP). Risken för myopati (inklusive rabdomyolys) ökar när rosuvastatin ges samtidigt med vissa läkemedel som kan

öka plasmakoncentrationen av rosuvastatin på grund av interaktioner med dessa transportproteiner (t.ex. ciklosporin och vissa proteasinhämmare inklusive kombinationer av ritonavir med atazanavir, lopinavir och/eller tipranavir; se avsnitt 4.4 och 4.5). När det är möjligt bör alternativa läkemedel övervägas och vid behov bör tillfälligt avbrott i rosuvastatinbehandlingen övervägas. I situationer där samtidig administrering av dessa läkemedel med rosuvastatin är oundviklig, ska nytta och risk med samtidig behandling och dosjustering av rosuvastatin noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av kombinationen rosuvastatin/amlodipin/ramipril hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Rosuvastatin/amlodipin/ramipril rekommenderas inte för användning hos patienter under 18 år.

Administreringssätt

Rosuvastatin/amlodipin/ramipril-kapslar kan tas när som helst på dagen och kan tas med eller utan mat. De ska sväljas med vätska och ska inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Avseende Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed:

Överkänslighet mot rosuvastatin, amlodipin och dihydropyridinderivat, ramipril eller andra ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzyminhämmare) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning samt hos fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min; se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Avseende rosuvastatinkomponenten:

- Aktiv leversjukdom inklusive oförklarade, kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser och alla förhöjningar av serumtransaminaser som överstiger $3 \times$ den övre normalgränsen (ULN).
- Myopati.
- Samtidig behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).
- Samtidig behandling med ciklosporin.

Avseende amlodipinkomponenten:

- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflödestrakten i vänster kammare (t.ex. uttalad aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

Avseende ramiprilkomponenten

- Samtidig användning av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed med aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan. Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter sista dos av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).
- Angioödem i anamnesen (ärfsligt, idiopatiskt eller på grund av tidigare behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister).

- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt mellan blod och negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i en ensam fungerande njure.
- Hypotensiva eller hemodynamiskt instabila tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas hos patienter som behandlas med diuretika eftersom dessa patienter kan ha volym- och/eller saltbrist. Njurfunktion och serumkalium bör monitoreras.

Njurfunktion och njureffekter

Njurfunktionen bör bedömas före och under behandlingen och dosen justeras, särskilt under de inledande veckorna av behandlingen. Särskilt noggrann övervakning krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns risk för försämring av njurfunktionen, särskilt hos patienter med hjärtsvikt eller efter njurtransplantation.

Proteinuri, detekterad med urinsticka och mestadels av tubulärt ursprung, har observerats hos patienter behandlade med höga doser av rosuvastatin, särskilt 40 mg, där det var övergående eller intermittent i de flesta fall. Proteinuri har inte visat sig vara förutsäggande för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8). Rapporteringsgraden för allvarliga njurhändelser är högre vid 40 mg-dosen.

Amlodipin kan användas hos patienter i normala doser. Förändringar i amlodipins plasmakoncentrationer är inte korrelerade med graden av nedsatt njurfunktion. Amlodipin kan inte dialyseras.

På grund av rosuvastatinkomponenten är användningen av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion kontraindicerad för alla doser (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Effekter på skelettmuskulaturen

Effekter på skelettmuskulaturen, t.ex. myalgi, myopati och, i sällsynta fall, rabdomyolys har rapporterats hos patienter behandlade med rosuvastatin i alla doser och i synnerhet vid doser > 20 mg. Mycket sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats vid användning av ezetimib i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare. En farmakodynamisk interaktion kan inte uteslutas (se avsnitt 4.5) och försiktighet bör iakttagas vid kombinerad användning.

Mätning av kreatinkinas

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning eller vid förekomst av en trolig alternativ orsak till CK-ökning som kan försvåra tolkningen av resultatet. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid baslinjen ($> 5 \times \text{ULN}$) bör ett bekräftande test utföras inom 5–7 dagar. Om det upprepade testet bekräftar en baslinje-CK $> 5 \times \text{ULN}$ bör behandlingen inte påbörjas.

Före behandling

– Patienter med predisponerande faktorer för myopati/rabdomyolys

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, liksom andra produkter innehållande HMG-CoA-reduktashämmare, bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för myopati/rabdomyolys på grund av rosuvastatinkomponenten. Sådana faktorer innefattar:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyreoidism
- Personlig eller familjär anamnes på ärftliga muskelsjukdomar
- Tidigare muskeltoxicitet med en annan HMG-CoA-reduktashämmare eller fibrat
- Alkoholmissbruk
- Ålder > 70 år

- Situationer där en ökning av plasmanivåerna kan förekomma (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2)
- Samtidig användning av fibrater.

Hos sådana patienter bör nytta/risikförhållandet för behandlingen beaktas och klinisk övervakning rekommenderas. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid baslinjen ($> 5 \times \text{ULN}$) bör behandlingen inte påbörjas.

Under behandling

Patienter bör uppmanas att omedelbart rapportera oförklarlig muskelsmärta, svaghet eller kramper, särskilt om de är förenade med sjukdomskänsla eller feber. CK-nivåerna bör mätas hos dessa patienter. Behandlingen bör avbrytas om CK-nivåerna är markant förhöjda ($>5 \times \text{ULN}$) eller om muskelsymtomen är allvarliga och orsakar dagligt obehag (även om CK-nivåerna är $<5 \times \text{ULN}$). Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till normala kan en återinsättning av rosuvastatin eller en alternativ HMG-CoA-reduktashämmare i lägsta dos med noggrann övervakning övervägas. Rutinmässig övervakning av CK-nivåer hos asymtomatiska patienter är inte motiverad. Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, inklusive rosuvastatin. IMNM kännetecknas kliniskt av proximal muskelsvaghet och förhöjt serumkreatinkinas, som kvarstår trots utsättning av statinbehandlingen.

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed bör inte användas hos patienter med ett akut, allvarligt tillstånd som tyder på myopati eller som predisponerar för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. sepsis, hypotension, större kirurgi, trauma, svåra metabola, endokrina och elektrolytrubbningar eller okontrollerade kramper).

– Fibratderivat

I kliniska prövningar på ett litet antal patienter med rosuvastatin och kombinationsbehandling fanns inga tecken på ökade effekter på skelettmuskulaturen. En ökning av incidensen av myosit och myopati har dock setts hos patienter som får andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrater inklusive gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyra, azolantifungala medel, proteasinhämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar risken för myopati när det ges samtidigt med vissa HMG-CoA-reduktashämmare. Kombinationen av rosuvastatin och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Fördelen med ytterligare förändringar i lipidnivåerna vid kombinerad användning av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed med fibrater eller niacin bör noggrant vägas mot de potentiella riskerna med sådana kombinationer. (se avsnitt 4.5 och 4.8).

– Myasteni

I ett fåtal fall har statiner rapporterats utlösa nya fall av eller förvärra befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed bör sättas ut vid förvärring av symtom. Återfall när samma eller en annan statin (åter)administrerades har rapporterats.

– Fusidinsyra

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed får inte ges samtidigt med systemiska beredningar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad fusidinsyrabehandling. Hos patienter där systemisk fusidinsyra anses nödvändig bör statinbehandlingen avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått fusidinsyra och statiner i kombination (se avsnitt 4.5). Patienterna bör uppmanas att kontakta läkare omedelbart om de upplever symtom på muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling kan återinsättas sju dagar efter sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall, där långvarig systemisk fusidinsyrabehandling behövs, t.ex. för behandling av allvarliga infektioner, bör behovet av samtidig administrering av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

Patienter med särskild risk för hypotension.

- Patienter med starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem.

Patienter med starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem löper risk för ett akut uttalat blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen på grund av ACE-hämning, särskilt när en ACE-hämmare eller ett samtidigt diuretikum ges för första gången eller vid första dosökning.

Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förväntas och medicinsk tillsyn inklusive blodtrycksövervakning är nödvändig, t.ex. för:

- patienter med svår hypertoni
- patienter med dekompenenserad hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant vänsterkammerinflödes- eller utflödes hinder (t.ex. stenoser av aorta- eller mitralisklaffen)
- patienter med unilateral njurartärstenos med en andra fungerande njure
- patienter hos vilka vätske- eller saltbrist föreligger eller kan uppstå (inklusive patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som genomgår stor kirurgi eller under anestesi med medel som ger hypotension.

Generellt rekommenderas att dehydrering, hypovolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen påbörjas (hos patienter med hjärtsvikt måste dock sådana korrigerande åtgärder noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

- Övergående eller kvarstående hjärtsvikt efter hjärtinfarkt.
 - Patienter med risk för kardial eller cerebral ischemi vid akut hypotension.
- Behandlingens inledande fas kräver särskild medicinsk tillsyn.

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

Det finns bevis för att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, 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 dubbel blockadterapi anses absolut nödvändig bör detta ske under specialistövervakning och med frekvent noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Angioödem

Angioödem (t.ex. svullnad av luftvägarna eller tungan, med eller utan andningspåverkan) har rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8). Vid angioödem måste ramipril sättas ut.

Akutbehandling ska omedelbart inledas. Patienten bör hållas under observation i minst 12–24 timmar och utskrivas efter att symtomen fullständigt upphört.

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

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter sista dosen av ramipril. Behandling med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed får inte påbörjas förrän 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas vid påbörjande av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin hos en patient som redan tar en ACE-hämmare.

Anafylaktiska reaktioner vid desensibilisering

Sannolikheten och svårighetsgraden av anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner mot insektsgift och andra allergener ökar under ACE-hämning. Tillfälligt avbrott i ramiprilbehandlingen bör övervägas inför desensibilisering.

Elektrolytövervakning: 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 eller tillstånd som dehydrering, akut dekompenenserad hjärtsvikt, metabolisk acidosis och/eller hos patienter över 70 år, med okontrollerad diabetes mellitus, som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättning), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (även kallat trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensin II-receptorblockerare, kan hyperkalemi förekomma. Kaliumsparande diuretika och angiotensin II-receptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som får ACE-hämmare och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Elektrolytövervakning: Hyponatremi

Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter behandlade med ramipril. Det rekommenderas att serumnatriumnivåerna monitoreras regelbundet hos äldre och hos andra patienter med risk för hyponatremi.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, liksom trombocytopeni och anemi, har i sällsynta fall observerats och benmärgssvikt har också rapporterats i samband med terapi med ACE-hämmare. Det rekommenderas att antalet vita blodkroppar monitoreras för att möjliggöra upptäckt av eventuell leukopeni. Mer frekvent övervakning rekommenderas under behandlingens inledande fas och hos patienter med nedsatt njurfunktion, hos dem med samtidig kollagensjukdom (t.ex. lupus erythematosus eller sklerodermi) och alla som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbilden (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. atorvastatin och ezetimib/atorvastatin) som getts samtidigt med daptomycin. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av HMG-CoA-reduktashämmare med daptomycin, eftersom endera läkemedlet kan orsaka myopati och/eller rabdomyolys när det ges ensamt. Tillfälligt avbrott i Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed-behandlingen bör övervägas hos patienter som tar daptomycin om inte fördelarna med samtidig administrering överväger riskerna. Se daptomycins förskrivningsinformation för ytterligare information om denna potentiella interaktion med HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. atorvastatin och ezetimib/atorvastatin) och för ytterligare vägledning rörande övervakning. (se avsnitt 4.5).

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är typiskt torr, ihållande och upphör efter utsättning av behandlingen. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en del av differentialdiagnostiken vid hosta.

Kirurgi

Det rekommenderas att behandling med ACE-hämmare som ramipril om möjligt avbryts en dag före operation.

Levereffekter

Liksom med andra produkter innehållande HMG-CoA-reduktashämmare bör Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed användas med försiktighet hos patienter som konsumerar

stora mängder alkohol och/eller har leversjukdom i anamnesen.

Det rekommenderas att leverfunktionstester utförs före och 3 månader efter påbörjandet av rosuvastatinbehandlingen. Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed bör sättas ut eller dosen av rosuvastatin reduceras om nivån av serumtransaminaser är mer än 3 gånger ULN (se avsnitt 4.3).

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Sekundär hyperkolesterolemi

Hos patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyreoidism eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan behandling med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed inleds.

Etnicitet

Farmakokinetiska studier visar en ökning av exponeringen för rosuvastatin hos patienter av asiatiskt ursprung jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2, avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

ACE-hämmare orsakar angioödem med högre frekvens hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter.

Liksom med andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt för att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter, möjligen på grund av en högre prevalens av hypertoni med låg reninnivå i den svarta hypertensiva populationen.

Proteasinhibitorer

Ökad systemisk exponering för rosuvastatin har observerats hos individer som tar rosuvastatin samtidigt med olika proteasinhibitorer i kombination med ritonavir. Hänsyn bör tas till nyttan av lipidsänkning med rosuvastatin hos HIV-patienter som får proteasinhibitorer och den potentiella ökningen av rosuvastatins plasmakoncentrationer vid insättning och upptitrering av rosuvastatindoser hos patienter behandlade med proteasinhibitorer. Samtidig användning med proteasinhibitorer rekommenderas inte om inte dosen av rosuvastatin justeras. (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Interstitiell lungsjukdom

Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Symtom som kan förekomma är dyspné, torr hosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber). Om det misstänks att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom bör statinbehandlingen sättas ut.

Diabetes mellitus

Viss evidens tyder på att statiner som grupp höjer blodglukos och hos vissa patienter med hög risk för framtida diabetes kan ge en nivå av hyperglykemi där formell diabetesvård är lämplig. Denna risk uppvägs dock av minskningen av vaskulär risk med statiner och bör därför inte vara ett skäl att avbryta statinbehandlingen. Patienter med risk (fastande glukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) bör monitoreras både kliniskt och biokemiskt enligt nationella riktlinjer.

I JUPITER-studien var den rapporterade totala frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % i rosuvastatingruppen och 2,3 % i placebogruppen, mestadels hos patienter med fastande glukos 5,6–6,9 mmol/l.

Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med rosuvastatin. Vid förskrivningstillfället bör patienter informeras om tecken och symtom på svåra hudreaktioner och noga monitoreras. Om tecken och symtom som tyder på denna reaktion uppträder

bör Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed omedelbart sättas ut och alternativ behandling bör övervägas.

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS eller DRESS vid användning av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, får behandling med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed inte återinsättas hos denna patient vid något tillfälle.

Hypertensiv kris

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

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt bör behandlas med försiktighet på grund av amlodipinkomponenten. I en placebokontrollerad långtidsstudie på patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass III och IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre i den amlodipinbehandlade gruppen än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, bör användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Hjälpämnen

Laktos

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. är i det närmaste "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed och andra läkemedel, men studier har genomförts med monokomponenterna separat. Resultaten av dessa studier redovisas nedan.

Avseende rosuvastatinkomponenten

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på rosuvastatin

Transportproteinhämmare: Rosuvastatin är ett substrat för vissa transportproteiner inklusive det hepatiska upptagstransportproteinet OATP1B1 och efflux-transportproteinet BCRP. Samtidig administrering av rosuvastatin med läkemedel som är hämmare av dessa transportproteiner kan resultera i ökade rosuvastatinplasmakoncentrationer och ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5 Tabell 1).

Ciklosporin: Under samtidig behandling med rosuvastatin och ciklosporin var rosuvastatins AUC-värden i genomsnitt 7 gånger högre än de som observerades hos friska frivilliga (se Tabell 1). Rosuvastatin är kontraindicerat hos patienter som får ciklosporin (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering påverkade inte plasmakoncentrationerna av ciklosporin.

Proteasinhämmare: Även om den exakta mekanismen bakom interaktionen är okänd kan samtidig användning av proteasinhämmare kraftigt öka rosuvastatinexponeringen (se Tabell 1). Till exempel var i en farmakokinetisk studie samtidig administrering av 10 mg rosuvastatin och en kombinationsprodukt av två proteasinhämmare (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) hos friska frivilliga förenad med en ungefär tre- respektive sju-faldig ökning av rosuvastatins steady-state AUC respektive C_{max} . Samtidig användning av rosuvastatin och vissa proteasinhämmarkombinationer kan övervägas efter noggrant övervägande av dosjusteringar av rosuvastatin baserat på den förväntade

ökningen av rosuvastatinexponeringen (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5 Tabell 1).

Gemfibrozil och andra lipidsänkande produkter: Samtidig användning av rosuvastatin och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av rosuvastatins $C_{\max}$ och AUC (se avsnitt 4.4).

Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen farmakokinetisk relevant interaktion med fenofibrat, men en farmakodynamisk interaktion kan förekomma. Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när de ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare, förmodligen för att de kan orsaka myopati när de ges ensamma.

Ezetimib: Samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och 10 mg ezetimib resulterade i en 1,2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin hos personer med hyperkolesterolemi (Tabell 1). En farmakodynamisk interaktion, vad gäller biverkningar, mellan rosuvastatin och ezetimib kan dock inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Daptomycin: Risken för myopati och/eller rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare och daptomycin. Tillfälligt avbrott i rosuvastatinbehandlingen bör övervägas hos patienter som tar daptomycin om inte fördelarna med samtidig administrering överväger risken (se avsnitt 4.4).

Antacida: Samtidig dosering av rosuvastatin med en antacid suspension innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en minskning av rosuvastatins plasmakonzentration med ungefär 50 %. Denna effekt minskades när antacidan doserades 2 timmar efter rosuvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte studerats.

Erytromycin: Samtidig användning av rosuvastatin och erytromycin resulterade i en 20 % minskning av AUC och en 30 % minskning av $C_{\max}$ för rosuvastatin. Denna interaktion kan orsakas av den ökade tarmmotiliteten som erytromycin orsakar.

Cytokrom P450-enzym: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken är en hämmare eller inducerare av cytokrom P450-isoenzym. Dessutom är rosuvastatin ett dåligt substrat för dessa isoenzymer.

Läkemedelsinteraktioner till följd av cytokrom P450-medierad metabolism förväntas därför inte. Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats mellan rosuvastatin och flukonazol (en hämmare av CYP2C9 och CYP3A4) eller ketokonazol (en hämmare av CYP2A6 och CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor kan påverka njurutsöndringen av rosuvastatin och öka risken för rosuvastatinackumulering. Även om den exakta mekanismen inte är känd har i vissa fall samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin lett till nedsatt njurfunktion, förhöjt CPK-värde och rabdomyolys.

Interaktioner som kräver dosjustering av rosuvastatin (se även Tabell 1): När det är nödvändigt att ge rosuvastatin samtidigt med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, bör doserna av rosuvastatin justeras. Inled med en daglig dos på 5 mg rosuvastatin om den förväntade ökningen av exponeringen (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den fasta doskombinationen kan inte användas när dosjustering av rosuvastatin är nödvändig. Den maximala dagliga dosen av rosuvastatin bör justeras så att den förväntade rosuvastatinexponeringen sannolikt inte överstiger exponeringen vid en daglig dos på 40 mg rosuvastatin utan interagerande läkemedel, t.ex. en dos på 20 mg rosuvastatin med gemfibrozil (1,9-faldig ökning) och en dos på 10 mg rosuvastatin med kombinationen atazanavir/ritonavir (3,1-faldig ökning).

Om ett läkemedel observeras öka rosuvastatins AUC med mindre än 2 gånger behöver startdosen inte minskas, men försiktighet bör iakttas vid ökning av rosuvastatindosen över 20 mg.

Tabell 1. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på rosuvastatinexponering (AUC; i fallande storleksordning) från publicerade kliniska studier

Minst 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin

Interagerande läkemedel	Rosuvastatin dosering	Förändring av AUC för rosuvastatin*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg–100 mg–100 mg) + voxilaprevir (100 mg) en gång dagligen i 15 dagar	10 mg engångsdos	7,4-faldig ↑
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dagar	5 mg, engångsdos	5,2-faldig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg engångsdos	3,8-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, engångsdos	3,1-faldig ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, engångsdos	2,9-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑
Teriflunomid	Ej tillgängligt	2,5-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dagar	10 mg, engångsdos	2,3-faldig ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	5 mg OD, 7 dagar	2,2-faldig ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagar	20 mg OD, 7 dagar	2,1-faldig ↑
capmatinib 400 mg BID	10 mg, engångsdos	2,1-faldig ↑
Klopidogrel 300 mg startdos, följt av 75 mg efter 24 timmar	20 mg, engångsdos	2-faldig ↑
Fostamatinib 100 mg två gånger dagligen	20 mg, engångsdos	2,0-faldig ↑
Tafamidis 61 mg BID dag 1 och 2, följt av OD dag 3–9	10 mg, engångsdos	2,0-faldig ↑

Mindre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin

Interagerande läkemedel	Rosuvastatin dosering	Förändring av AUC för rosuvastatin*
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	1,6-faldig ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagar	10 mg OD, 7 dagar	1,5-faldig ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑
Dronedarone 400 mg BID	Ej tillgängligt	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dagar	10 mg, OD, 14 dagar	1,2-faldig ↑**

Minskning av AUC för rosuvastatin

Interagerande läkemedel	Rosuvastatin dosering	Förändring av AUC för rosuvastatin*
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	20 % ↓
Baikaln 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, engångsdos	47 % ↓

* Data angivna som x-faldig förändring representerar ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och rosuvastatin ensamt. Data angivna som % förändring representerar % skillnad relativt rosuvastatin ensamt.

Ökning anges som "↑", ingen förändring som "↔", minskning som "↓".

** Flera interaktionsstudier har utförts vid olika rosuvastatindoseringar; tabellen visar det mest signifikanta förhållandet

AUC = arean under kurvan;

OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

Följande läkemedel/kombinationer hade ingen kliniskt signifikant effekt på AUC-förhållandet för rosuvastatin vid samtidig administrering:

Aleglitazar 0,3 mg 7 dagars dosering; fenofibrat 67 mg 7 dagars TID-dosering; flukonazol 200 mg 11 dagars OD-dosering; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dagars BID-dosering; ketokonazol 200 mg 7 dagars BID-dosering; rifampicin 450 mg 7 dagars OD-dosering; silymarin 140 mg 5 dagars TID-dosering.

Effekt av rosuvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Vitamin K-antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare kan insättning av behandling eller dosupptitrering av rosuvastatin hos patienter som behandlas samtidigt med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin eller annat kumarinderivat) resultera i en ökning av International Normalised Ratio (INR). Utsättning eller nedtitrering av rosuvastatin kan resultera i en minskning av INR. I sådana situationer är lämplig övervakning av INR önskvärd.

Orala preventivmedel/hormonersättningsterapi (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och ett oralt preventivmedel resulterade i en ökning av etinylöstradiol och norgestrel AUC med 26 % respektive 34 %. Dessa ökade plasmanivåer bör beaktas vid val av doser av orala preventivmedel. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga hos individer som tar rosuvastatin och HRT samtidigt; en liknande effekt kan därför inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor utsträckning hos kvinnor i kliniska prövningar och tolererades väl.

Övriga läkemedel

Digoxin: Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med digoxin.

Fusidinsyra: Interaktionsstudier med rosuvastatin och fusidinsyra har inte genomförts. Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra med statiner. Mekanismen bakom denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller båda) är ännu okänd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig bör rosuvastatinbehandlingen avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. Se även avsnitt 4.4

Avseende amlodipinkomponenten

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteasinhämmare, azolantifungala medel, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikant ökning av amlodipinexponeringen, vilket resulterar i ökad risk för hypotension. De kliniska konsekvenserna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför krävas.

CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av amlodipin med kända CYP3A4-inducerare kan förändra plasmakoncentrationerna. Blodtrycket bör därför monitoreras och dosjustering bör övervägas

både under och efter samtidig amlodipinbehandling med CYP3A4-inducerare, och särskilt med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, Johannesört).

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktsaft rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade 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 risk för hyperkalemi rekommenderas att samtidig administrering av kalciumkanalblockerare såsom amlodipin undviks hos patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Amlodipins blodtryckssänkande effekter adderas till de blodtryckssänkande effekterna av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

Takrolimus: Det finns risk för ökade takrolimusblodnivåer vid samtidig administrering med amlodipin, men den farmakokinetiska mekanismen bakom denna interaktion är inte fullt ut förstådd. För att undvika toxicitet av takrolimus kräver administrering av amlodipin till en patient som behandlas med takrolimus övervakning av takrolimusblodnivåer och dosjustering av takrolimus när det är lämpligt.

mTOR-hämmare (mechanistic target of rapamycin):

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

Ciklosporin: Inga läkemedelsinteraktionsstudier har genomförts med ciklosporin och amlodipin hos friska frivilliga eller andra populationer med undantag för njurtransplantationspatienter, hos vilka varierande dalkoncentrationsstegringar (intervall 0 %–40 %) av ciklosporin observerades. Hänsyn bör tas till övervakning av ciklosporinnivåer hos njurtransplantationspatienter som tar amlodipin, och dosminskning av ciklosporin bör göras vid behov.

Simvastatin: Samtidig administrering av flera doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som tar amlodipin.

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

Avseende ramiprilkomponenten

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

Kliniska provningsdata har visat att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förenad med en högre frekvens av biverkningar såsom hypotension, 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

Sakubitril/valsartan:

Samtidig användning av ACE-hämmare med 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 att sista dosen sakubitril/valsartan tagits. Sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän 36 timmar efter sista dosen av ramipril.

Extrakorporeala behandlingar:

Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt mellan blod och negativt laddade ytor såsom dialys eller hemofiltration med vissa högflödesmembran (t.ex. polyakrylonitrilmembran) och aferes av lipoprotein med låg densitet (LDL) med dextransulfat på grund av ökad risk för svåra anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs bör hänsyn tas till att använda en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensivt medel.

Försiktighetsåtgärder

Kaliumsalter, heparin, kaliumsparande diuretika och andra plasmakaliumhöjande aktiva substanser (inklusive angiotensin II-receptorantagonister, trimetoprim (även i fast kombination med sulfametoxazol), takrolimus och ciklosporin):

Hyperkalemi kan förekomma; noggrann övervakning av serumkalium krävs därför.

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

Potentiering av risken för hypotension kan förväntas (se avsnitt 4.2 för diuretika).

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

Blodtrycksövervakning 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 litiumtoxicitet öka. Litiumnivån måste monitoreras.

Antidiabetika inklusive insulin: Hypoglykemiska reaktioner kan förekomma. Blodglukosövervakning rekommenderas.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och acetylsalicylsyra: En minskning av den antihypertensiva effekten av ramipril kan förväntas. Dessutom kan samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID leda till ökad risk för försämring av njurfunktionen och till ökning av kaliumnivån i blodet.

mTOR-hämmare eller vildagliptin:

En ökad risk för angioödem är möjlig hos patienter som tar samtidiga läkemedel såsom mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus) eller vildagliptin. Försiktighet bör iakttas vid insättning av behandling (se avsnitt 4.4).

Neprilysin (NEP)-hämmare:

Ökad risk för angioödem har rapporterats vid samtidig användning av ACE-hämmare och NEP-hämmare såsom racekadotril (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed är kontraindicerat under graviditet och amning. (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor bör använda lämpliga preventivmedel.

Graviditet

Eftersom kolesterol och andra produkter av kolesterolbiosyntes är nödvändiga för fosterutvecklingen, överväger den potentiella risken vid hämning av HMG-CoA-reduktas nyttan med rosuvastatinbehandling under graviditet. Säkerheten för amlodipin under graviditet hos människa har inte fastställts. Djurstudier ger begränsade bevis för reproduktionstoxicitet av rosuvastatin, medan reproduktionstoxicitet observerades vid höga doser av amlodipin (se avsnitt 5.3). Epidemiologiska bevis rörande risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester har inte varit entydiga; en liten ökning av risken kan dock inte uteslutas. Behandling med ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister (ARB) under graviditetens andra och tredje trimester är känd för att utlösa fetotoxicitet hos människa (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, försenad ossifikation av skallbenet) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under användning av denna produkt, ska behandlingen omedelbart sättas ut.

Amning

Amning är kontraindicerad under administrering av Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed. Begränsade data från publicerade rapporter tyder på att rosuvastatin finns i bröstmjölks hos människa. Rosuvastatin utsöndras i råttors mjölk. På grund av rosuvastatins verkningsmekanism finns det en potentiell risk för biverkningar hos spädbarnet. Rosuvastatin är kontraindicerat under amning.

Amlodipin utsöndras i bröstmjölks hos människa. Andelen av moderns dos som barnet får har uppskattats med ett interkvartilintervall på 3–7 %, med ett maximum på 15 %. Effekten av amlodipin på spädbarn är okänd.

Otillräcklig information finns tillgänglig om användning av ramipril under amning (se avsnitt 5.2).

Fertilitet

Det finns inga kända effekter på fertiliteten efter användning av rosuvastatin.

Reversibla biokemiska förändringar i spermatozoernas huvud har rapporterats hos vissa patienter behandlade med kalciumkanalblockerare. Kliniska data är otillräckliga vad gäller den potentiella effekten av amlodipin på fertiliteten. I en råttstudie konstaterades biverkningar på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed kan ha mindre till måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar (t.ex. symtom på blodtrycksfall till följd av behandling med amlodipin och ramipril, såsom yrsel, huvudvärk, trötthet) kan försämra patientens förmåga att koncentrera sig och reagera och utgör därför en risk i situationer där dessa förmågor är av särskild vikt (t.ex. vid framförande av fordon eller användning av maskiner).

Studier för att fastställa effekten av rosuvastatin på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte genomförts. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det dock osannolikt att rosuvastatin påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner bör hänsyn tas till att yrsel kan förekomma under behandlingen.

Försiktighet rekommenderas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar som tidigare rapporterats med 1 av de enskilda komponenterna (rosuvastatin eller amlodipin) kan vara potentiella biverkningar med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed.

De vanligast observerade behandlingsrelaterade biverkningarna på grund av amlodipin är somnolens, yrsel, huvudvärk, palpitationer, rodnad (särskilt i ansiktet), buksmärta, illamående, svullna anklar, svullnad och trötthet.

Säkerhetsprofilen för ramipril innefattar ihållande torr hosta och reaktioner på grund av hypotension.

Allvarliga biverkningar innefattar stroke, hjärtinfarkt, angioödem, hyperkalemi, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

Biverkningar med rosuvastatin är vanligtvis milda och övergående. Färre än 4 % av patienter behandlade med rosuvastatin i kontrollerade kliniska prövningar var tvungna att avbryta studien på grund av biverkningar.

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabellförteckning över biverkningar

MedDRA Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens		
		Rosuvastatin	Amlodipin	Ramipril
Blodet och lymfsystemet	Leukocytopeni	-	Mycket sällsynta	Sällsynta
	Trombocytopeni	Sällsynta	Mycket sällsynta	Sällsynta
	Eosinofili			Mindre vanliga
	Minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin	-	-	Sällsynta
	Benmärgsvikt, pancytopeni, hemolytisk anemi	-	-	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Allergiska reaktioner	-	Mycket sällsynta	-
	Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem	Sällsynta	-	-
	Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, ökning av antinukleära antikroppar	-	-	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Ökat blodkalium	-	-	Vanliga
	Anorexi, nedsatt aptit	-	-	Mindre vanliga
	Hyperglykemi	-	Mycket sällsynta	
	Minskat blodnatrium	-	-	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet	Diabetes mellitus ¹	Vanliga	-	
	Syndrom med inadekvat sekretion av antidiuretiskt	-	-	Ingen känd frekvens

MedDRA Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens		
		Rosuvastatin	Amlodipin	Ramipril
	hormon (SIADH)			
Psykiatriska tillstånd	Sömnstörningar (sömnlöshet, mardrömmar), depression	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Humörförändringar (inklusive ångest)	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Förvirring	-	Sällsynta	Sällsynta
	Koncentrationsstörning	-	-	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Synkope	-	Mindre vanliga	
	Somnolens	-	Vanliga	
	Tremor	-	Mindre vanliga	Sällsynta
	Balansrubbing			Sällsynta
	dysgeusi, hypoestesi, parestesi		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Ageusi			Mindre vanliga
	Hypertonus	-	Mycket sällsynta	
	Perifer neuropati	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta	
	Polyneuropati, minnesstörning	Mycket sällsynta	-	
	Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, nedsatt psykomotorisk förmåga, brännande känsla, parosmi	-	-	Ingen känd frekvens
	Myasthenia gravis	Ingen känd frekvens	-	
	Extrapyramidalt syndrom		Ingen känd frekvens	
Ögon	Synstörning (inklusive dubbelseende eller dimsyn)	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Konjunktivit	-	-	Sällsynta
	Okulär myasteni	Ingen känd frekvens	-	
Öron och balansorgan	Tinnitus	-	Mindre vanliga	Sällsynta
	Nedsatt hörsel			Sällsynta
Hjärtat	Palpitationer	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga

MedDRA Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens		
		Rosuvastatin	Amlodipin	Ramipril
	Perifert ödem			Mindre vanliga
	Hjärtinfarkt		Mycket sällsynta	Mindre vanliga
Blodkär	Ansiktsrodnad	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Hypotension	-	Mindre vanliga	Vanliga
	Ortostatiskt blodtrycksfall, synkope	-	-	Vanliga
	Vaskulär stenosis, hypoperfusion	-	-	Sällsynta
	Vaskulit	-	Mycket sällsynta	Sällsynta
	Raynauds fenomen	-	-	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Ingen känd frekvens	Vanliga	Vanliga
	Bronkit, sinuit	-	-	Vanliga
	Rinit	-	Mindre vanliga	
	Bronkospasm inklusive astmaförvärring, nästäppa	-	-	Mindre vanliga
	Hosta	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen	Förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)	Ingen känd frekvens	Vanliga	
	Kräkningar		Mindre vanliga	
	Buksmärtor	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Illamående	Vanliga	Vanliga	
	Dyspepsi	-	Vanliga	
	Muntorrhet	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Ökade pankreasenzym, angioödem i tunntarmen	-	-	Mindre vanliga
	Gastrit	-	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Gingival hyperplasi	-	Mycket sällsynta	-
	Förstoppning	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Pankreatit	Sällsynta	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Glossit	-	-	Sällsynta
	Aftös stomatit	-	-	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Hepatit	Mycket	Mycket	Ingen känd

MedDRA Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens		
		Rosuvastatin	Amlodipin	Ramipril
		sällsynta	sällsynta	frekvens
	Gulsot	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Sällsynta
	Hepatocellulär skada	-	-	Sällsynta
	Förhöjda levertransaminaser*	Sällsynta	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Akut leversvikt	-	-	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	-	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Purpura, missfärgning av huden, exantem	-	Mindre vanliga	
	Hyperhidros		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Angioödem	-	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Erythema multiforme		Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Fotosensitivitet	-	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Quinckeödem	-	Mycket sällsynta	-
	Exfoliativ dermatit		Mycket sällsynta	Sällsynta
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
	onykolys	-	-	Sällsynta
	Stevens-Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Toxisk epidermal nekrolys	-	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens	-	-
	Pemfigus, förvärrad psoriasis, psoriasiform dermatit, pemfigoid eller lichenoid exantem eller enantem	-	-	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Svullna anklar	-	Vanliga	
	Ryggsmärta	-	Mindre vanliga	
	Muskelkramper	-	Vanliga	
	Muskelspasmer	-	-	Vanliga
	Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga

MedDRA Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens		
		Rosuvastatin	Amlodipin	Ramipril
	Myopati (inklusive myosit)	Sällsynta	-	
	Rabdomyolys	Sällsynta	-	
	Lupusliknande syndrom	Sällsynta		
	Muskelruptur	Sällsynta		
	Artralgi	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Immunmedierad nekrotiserande myopati	Ingen känd frekvens	-	-
	Tendinopati, ibland komplicerad av ruptur	Ingen känd frekvens	-	-
Njurar och urinvägar	Miktionsstörning, nokturi, ökad miktionsfrekvens	-	Mindre vanliga	
	Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, försämring av befintlig proteinuri, ökat blodureavärde, ökat blodkreatinin	-	-	Mindre vanliga
	Hematuri	Mycket sällsynta	-	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektionsstörningar (impotens)	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Nedsatt libido	-	-	Mindre vanliga
	Gynekomasti	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	Vanliga	Sällsynta
	Trötthet	-	Vanliga	Vanliga
	Ödem	Ingen känd frekvens	Mycket vanliga	-
	Bröstsmärtor	-	Mindre vanliga	Vanliga
	Pyrexia	-	-	Mindre vanliga
	Smärta, sjukdomskänsla	-	Mindre vanliga	-
Undersökningar och provtagningar	Viktökning, viktninskning	-	Mindre vanliga	

¹ Frekvensen beror på närvaro eller frånvaro av riskfaktorer (fastande blodglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, anamnes på hypertoni).

* på grund av amlodipin, i de flesta fall motsvarande kolestas

Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare tenderar incidensen av biverkningar att vara dosberoende.

Beskrivning av utvalda biverkningar associerade med rosuvastatin

Njureffekter: Proteinuri, detekterat med urinsticka och mestadels av tubulärt ursprung, har observerats hos patienter behandlade med rosuvastatin. Övergångar i urinprotein från inget eller spår till ++ eller mer observerades hos < 1 % av patienterna under behandling med 10 och 20 mg, och hos ungefär 3 %

av patienterna behandlade med 40 mg. En liten ökning av övergången från inget eller spår till/observerades med 20 mg-dosen. I de flesta fall minskar eller försvinner proteinurin spontant under fortsatt behandling. Genomgång av data från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsgodkännande hittills har inte identifierat något orsakssamband mellan proteinuri och akut eller progressiv njursjukdom.

Hematuri har observerats hos patienter behandlade med rosuvastatin och kliniska prövningsdata visar att förekomsten är låg.

Effekter på skelettmuskulaturen: Effekter på skelettmuskulaturen, t.ex. myalgi, myopati (inklusive myosit) och, i sällsynta fall, rabdomyolys med och utan akut njursvikt har rapporterats hos patienter behandlade med rosuvastatin i alla doser och i synnerhet vid doser > 20 mg.

En dosrelaterad ökning av CK-nivåer har observerats hos patienter som tar rosuvastatin; majoriteten av fallen var milda, asymtomatiska och övergående. Om CK-nivåerna är förhöjda (>5×ULN) bör behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

Levereffekter: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare har en dosrelaterad ökning av transaminaser observerats hos ett litet antal patienter som tar rosuvastatin; majoriteten av fallen var milda, asymtomatiska och övergående.

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion
- Exceptionella fall av interstitiell lungsjukdom, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)

Rapporteringsgraden för rabdomyolys, allvarliga njurhändelser och allvarliga leverhändelser (bestående huvudsakligen av förhöjda levertransaminaser) är högre vid 40 mg-dosen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Det finns inga publicerade litteraturdata om överdosering av rosuvastatin.

Tillgängliga data tyder på att massiv överdosering av amlodipin kan resultera i uttalad perifer vasodilatation och möjligen refleks takyardi. Uttalad och förmodligen prolongerad systemisk hypotension upp till och inklusive chock med dödlig utgång har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en följd av amlodipinöverdosering vilket kan uppträda med fördröjd debut (24–48 timmar efter intag) och kräva ventilatorstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att upprätthålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer för lungödemet.

Symtom i samband med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera uttalad perifer vasodilatation (med uttalad hypotension, chock), bradykardi, elektrolytrubbningar och njursvikt.

Behandling

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av rosuvastatin.

Vid överdosering ska behandlingen med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed avbrytas och understödjande och symtomatisk behandling ges. Leverfunktion och CK-nivåer bör monitoreras.

Kliniskt signifikant hypotension på grund av överdosering av amlodipin eller ramipril kräver aktiv kardiovaskulär stödbehandling inklusive frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteter i högläge samt uppmärksamhet på cirkulerande vätskevolym och urinproduktion. Föreslagna åtgärder innefattar primär avgiftning (ventrikelsköljning, administrering av adsorbenter). Administrering av en vasokonstriktor, såsom en alfa-1-adrenerg agonist eller angiotensin II (angiotensinamid), kan vara till hjälp för att återställa vaskulär tonus och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation mot dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara fördelaktigt för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefull i vissa fall. Hos friska frivilliga har administrering av aktivt kol upp till 2 timmar efter administrering av 10 mg amlodipin visats minska absorptionshastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin är starkt proteinbundet är dialys sannolikt inte till nytta. Hemodialys av rosuvastatin är sannolikt inte till nytta. Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, avlägsnas dåligt från den allmänna cirkulationen via hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lipidmodifierande medel i kombination med andra läkemedel, ATC-kod: C10BX23.

Verkningsmekanism

Rosuvastatin

Rosuvastatin är en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbegränsande enzymet som omvandlar 3-hydroxi-3-metylglutaryl-koenzym A till mevalonat, en förelöpare till kolesterol. Den primära verkningsplatsen för rosuvastatin är levern, målgorgan för kolesterolsänkning.

Rosuvastatin ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket ökar upptag och katabolism av LDL och hämmar den hepatiska syntesen av VLDL, vilket minskar det totala antalet VLDL- och LDL-partiklar.

Amlodipin

Amlodipin är en kalciumjonsinflödeshämmare av dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar transmembraninflödet av kalciumjoner till hjärt- och vaskulär glatt muskulatur.

Mekanismen för den antihypertensiva verkan av amlodipin beror på en direkt relaxerande effekt på vaskulär glatt muskulatur. Den exakta mekanismen genom vilken amlodipin lindrar angina har inte fullt ut förstås men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två verkningar:

1. Amlodipin dilaterar perifera arterioler och minskar därigenom det totala perifera motståndet (efterbelastning) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen förblir stabil minskar denna avlastning av hjärtat myokardiets energiförbrukning och syrebehov.
2. Amlodipins verkningsmekanism innefattar sannolikt också dilatation av de stora kranskärlen och

koronarartärioler, både i normala och ischemiska regioner. Denna dilatation ökar myokardiets syretillförsel hos patienter med kranskärlsspasm (Prinzmetals eller variant angina).

Ramipril

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrogen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxypeptidas I (synonymer: angiotensinkonvertasenzym; kininase II). I plasma och vävnad katalyserar detta enzym omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktiva substansen angiotensin II, liksom nedbrytningen av den aktiva vasodilatorn bradykinin. Minskad bildning av angiotensin II och hämning av bradykinin nedbrytning leder till vasodilatation. Eftersom angiotensin II också stimulerar frisättningen av aldosteron orsakar ramiprilat en minskning av aldosteronsekretion. Det genomsnittliga svaret på ACE-hämmarmonoterapi var lägre hos svarta (afro-karibiska) hypertoni-patienter (vanligen en population med låg renin-hypertoni) än hos icke-svarta patienter.

Farmakodynamiska effekter

Rosuvastatin

Rosuvastatin sänker förhöjt LDL-kolesterol, totalt kolesterol och triglycerider och ökar HDL-kolesterol. Det sänker också ApoB, nonHDL-K, VLDL-K, VLDL-TG och ökar ApoA-I (se Tabell 2). Rosuvastatin sänker också LDL-K/HDL-K-, totalt kolesterol/HDL-K- och nonHDL-K/HDL-K-kvoterna samt ApoB/ApoA-I-kvoten.

*Tabell 2: Dosrespons hos patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb)
(justerad genomsnittlig procentförändring från baslinjen)*

Dos	N	LDL-K	Total-K	HDL-K	TG	nonHDL-K	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

En terapeutisk effekt uppnås inom 1 vecka efter behandlingsstart och 90 % av maximal respons uppnås inom 2 veckor. Den maximala responsen uppnås vanligtvis efter 4 veckor och bibehålls därefter.

Amlodipin

Hos patienter med hypertoni ger en gång daglig dosering kliniskt signifikanta blodtryckssänkningar i både rygggläge och stående ställning under hela 24-timmarsintervallet. På grund av det långsamma verkansinsättandet är akut hypotension inte ett kännetecken för amlodipinbehandling.

Hos patienter med angina ökar en gång daglig administrering av amlodipin total arbetstid, tid till anginadebut och tid till 1 mm ST-segmentdepression samt minskar både anginaattackfrekvens och förbrukning av glyceryltrinitrat-tabletter.

Amlodipin har inte förknippats med några biverkningar på metabolismen eller förändringar i plasmalipider och lämpar sig för användning hos patienter med astma, diabetes och gikt.

Ramipril

Administrering av ramipril orsakar en markant minskning av perifer arteriell resistans. I allmänhet sker inga större förändringar i njurplasmflöde och glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till patienter med hypertoni leder till en minskning av blodtrycket i rygggläge och stående utan kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter börjar den antihypertensiva effekten av en engångsdos bli märkbar 1–2 timmar efter oral administrering. Toppeffekten av en engångsdos uppnås vanligtvis 3–6 timmar efter oral administrering. Den antihypertensiva effekten av en engångsdos varar vanligtvis 24 timmar.

Den maximala antihypertensiva effekten av fortsatt behandling med ramipril är i allmänhet märkbar

efter 3–4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten kvarstår under långtidsbehandling i 2 år. Abrupt utsättning av ramipril ger inte en snabb och överskjutande rekylökning av blodtrycket.

Klinisk effektivitet och säkerhet

Rosuvastatin

Rosuvastatin är effektivt hos vuxna med hyperkolesterolemi, med och utan hypertriglyceridemi, oavsett ras, kön eller ålder och i speciella populationer som diabetiker eller patienter med familjär hyperkolesterolemi.

Från poolade fas III-data har rosuvastatin visat sig vara effektivt för att behandla majoriteten av patienter med typ IIa och IIb hyperkolesterolemi (genomsnittligt baslinje LDL-K ca 4,8 mmol/l) till erkända European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) riktlinjemål; ca 80 % av patienter behandlade med 10 mg nådde EAS-målen för LDL-K-nivåer (< 3 mmol/l).

I en stor studie gavs 435 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi rosuvastatin från 20 mg till 80 mg i en design med tvingad upptitrering. Alla doser visade fördelaktig effekt på lipidparametrar och på möjligheten att nå målvärden. Efter titrering till en daglig dos på 40 mg (12 veckors behandling) reducerades LDL-K med 53 %. Trettio procent (33 %) av patienterna nådde EAS-riktlinjer för LDL-K-nivåer (< 3 mmol/l).

I en öppen prövning med tvingad upptitrering utvärderades 42 patienter (inklusive 8 pediatrika patienter) med homozygot familjär hyperkolesterolemi för sin respons på rosuvastatin 20–40 mg. I den totala populationen var den genomsnittliga LDL-K-minskningen 22 %.

I kliniska studier med ett begränsat antal patienter har rosuvastatin visats ha additiv effektivitet vid sänkning av triglycerider när det används i kombination med fenofibrat och vid ökning av HDL-K-nivåer när det används i kombination med niacin (se avsnitt 4.4).

I Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)-studien bedömdes effekten av rosuvastatin på förekomsten av större aterosklerotiska kardiovaskulära händelser hos 17 802 män (≥ 50 år) och kvinnor (≥ 60 år).

Studiedeltagare randomiserades till placebo ($n = 8\,901$) eller rosuvastatin 20 mg en gång dagligen ($n = 8\,901$) och följdes under i genomsnitt 2 år. LDL-kolesterolkoncentrationen minskade med 45 % ($p < 0,001$) i rosuvastatingruppen jämfört med placebogruppen.

I en post-hoc-analys av en högriskundergrupp av individer med ett Framingham-riskpoäng vid baslinjen > 20 % (1 558 individer) skedde en signifikant minskning i den kombinerade slutpunkten av kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p = 0,028$) vid rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskminskningen i händelsefrekvensen per 1 000 patientår var 8,8. Total mortalitet förblev oförändrad i denna högriskgrupp ($p = 0,193$). I en post-hoc-analys av en högriskundergrupp av individer (totalt 9 302 individer) med en SCORE-risk vid baslinjen ≥ 5 % (extrapolerat för att inkludera individer över 65 år) skedde en signifikant minskning i den kombinerade slutpunkten av kardiovaskulär död, stroke och hjärtinfarkt ($p = 0,0003$) vid rosuvastatinbehandling jämfört med placebo. Den absoluta riskminskningen i händelsefrekvensen var 5,1 per 1 000 patientår. Total mortalitet förblev oförändrad i denna högriskgrupp ($p = 0,076$).

I JUPITER-studien var det 6,6 % av rosuvastatin- och 6,2 % av placeboindivider som avbröt studieläkemedlet på grund av en biverkning. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott var: myalgi (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), buksmärta (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) och utslag (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). De vanligaste biverkningarna med en frekvens som var större än eller lika med placebo var urinvägsinfektion (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nasofaryngit (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), ryggsmärta (7,6 % rosuvastatin, 6,9 %

placebo) och myalgi (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

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 användningen av kombinationen av en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie genomförd hos patienter med anamnes på kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljd av bevis på slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier visade ingen signifikant fördelaktig effekt på njur- och/eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension jämfört med monoterapi observerades. Med tanke på deras liknande farmakodynamiska egenskaper 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 utformad för 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 båda. Studien avbröts i förtid på grund av en ökad risk för negativa utfall. Kardiovaskulär död och stroke förekom båda numeriskt oftare i aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotension och njurdysfunktion) rapporterades oftare i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har meddelat dispens från kravet på att lämna in resultaten av studier med Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed i alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av primär hypertoni i samband med primär hyperkolesterolemi eller blandad hyperlipidemi (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rosuvastatin/amlodipin/ramipril

Absorptionshastigheten och absorptionsgraden för Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed motsvarar biotillgängligheten för rosuvastatin, amlodipin och ramipril när dessa administreras som enskilda tabletter.

Rosuvastatin

Maximala rosuvastatinplasmakoncentrationer uppnås ungefär 5 timmar efter oral administrering. Den absoluta biotillgängligheten är ungefär 20 %.

Amlodipin

Efter oral administrering av terapeutiska doser absorberas amlodipin väl med maximala plasmakoncentrationer 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har uppskattats till mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av matintag.

Ramipril

Efter oral administrering absorberas ramipril snabbt från mag-tarmkanalen: maximala

plasmakoncentrationer av ramipril nås inom en timme. Baserat på urinåtervinning är absorptionsgraden minst 56 % och påverkas inte signifikant av närvaron av mat i mag-tarmkanalen. Biotillgängligheten av 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, nås 2–4 timmar efter ramiprilintag. Steady-state-plasmakoncentrationer av ramiprilat efter en gång daglig dosering med de vanliga doserna av ramipril nås ungefär den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

Rosuvastatin

Rosuvastatin tas upp i stor utsträckning av levern, som är den primära platsen för kolesterolsyntes och LDL-K-clearance. Distributionsvolymen för rosuvastatin är ungefär 134 l. Ungefär 90 % av rosuvastatin är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin.

Amlodipin

Distributionsvolymen är ungefär 21 l/kg. In vitro-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Ramipril

Serumproteinbindningen för ramipril är ca 73 % och för ramiprilat ca 56 %. En engångsdos oralt ramipril gav en ej detekterbar nivå av ramipril och dess metabolit i bröstmjolk. Effekten av upprepade doser är dock okänd.

Biotransformation

Rosuvastatin

Rosuvastatin genomgår begränsad metabolism (ungefär 10 %). In vitro-metabolismstudier med humana hepatocyter tyder på att rosuvastatin är ett dåligt substrat för cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 var det huvudsakliga involverade isoenzymet, med 2C19, 3A4 och 2D6 involverade i mindre grad. De huvudsakliga identifierade metaboliterna är N-desmetyl- och laktonmetaboliterna. N-desmetylm metaboliten är ungefär 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonformen anses kliniskt inaktiv. Rosuvastatin svarar för mer än 90 % av den cirkulerande HMG-CoA-reduktashämmaraktiviteten.

Amlodipin

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning av levern till inaktiva metaboliter.

Ramipril

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat och till diketopiperazinester, diketopiperazinsyra och glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Eliminering

Rosuvastatin

Ungefär 90 % av rosuvastatindosen utsöndras oförändrat i faeces (bestående av absorberad och icke-absorberad aktiv substans) och den återstående delen utsöndras i urin. Ungefär 5 % utsöndras oförändrat i urin. Plasmaelimineringshalveringstiden är ungefär 19 timmar. Elimineringshalveringstiden ökar inte vid högre doser. Det geometriska genomsnittliga plasmaclearance är ungefär 50 liter/timme (variationskoefficient 21,7 %). Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare involverar det hepatiska upptaget av rosuvastatin membrantransportören OATP-C. Denna transportör är viktig för den hepatiska elimineringen av rosuvastatin.

Amlodipin

Den terminala plasmaelimineringshalveringstiden är ca 35–50 timmar och är förenlig med en gång daglig dosering. 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras i urinen.

Ramipril

Utsöndringen av metaboliterna är huvudsakligen renal. Plasmakoncentrationerna av ramiprilat sjunker på ett polyfasiskt sätt. På grund av dess kraftiga, mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociation från enzymet uppvisar ramiprilat en förlängd terminal elimineringsfas vid mycket låga plasmakoncentrationer. Efter multipla en gång dagliga doser av ramipril var den effektiva halveringstiden för ramiprilatkoncentrationer 13–17 timmar för 5–10 mg-doserna och längre för de lägre 1,25–2,5 mg-doserna. Denna skillnad är relaterad till enzymets mättnadsbara kapacitet att binda ramiprilat.

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering för rosuvastatin ökar i proportion till dosen. Det sker inga förändringar i farmakokinetiska parametrar efter multipla dagliga doser.

Speciella populationer:

Ålder och kön

Det fanns ingen kliniskt relevant effekt av ålder eller kön på farmakokinetiken för rosuvastatin hos vuxna. Farmakokinetiken för rosuvastatin hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi verkar vara likartad eller lägre än hos vuxna patienter med dyslipidemi.

Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre individer. Amlodipinclearance tenderar att minska med resulterande ökning av AUC och elimineringshalveringstid hos äldre patienter. Ökningar av AUC och elimineringshalveringstid hos patienter med hjärtsvikt var som förväntat för den undersökta patientåldersgruppen.

Etnicitet

Farmakokinetiska studier visar en ungefär 2-faldig höjning av median-AUC och C_{max} för rosuvastatin hos patienter av asiatiskt ursprung (japaner, kineser, filippiner, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier; Sydasiater visar en ungefär 1,3-faldig höjning av median-AUC och C_{max} . En populationsfarmakokinetisk analys visade inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan kaukasier och svarta.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

I en studie hos individer med varierande grad av nedsatt njurfunktion hade mild till måttlig njursjukdom ingen inverkan på plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-desmetylm metaboliten. Individer med svår nedsättning ($CrCl < 30$ ml/min) hade en 3-faldig ökning av plasmakoncentration och en 9-faldig ökning av N-desmetylm metabolitkoncentration jämfört med friska frivilliga. Steady-state-plasmakoncentrationer av rosuvastatin hos individer som genomgår hemodialys var ungefär 50 % högre jämfört med friska frivilliga.

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renal ramiprilatclearance är proportionellt relaterad till kreatininclearance. Detta resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av ramiprilat, som sjunker långsammare än hos individer med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

I en studie med individer med varierande grad av nedsatt leverfunktion fanns inga bevis för ökad exponering för rosuvastatin hos individer med Child-Pugh-poäng på 7 eller lägre. Två individer med Child-Pugh-poäng på 8 respektive 9 visade dock en ökning av systemisk exponering på minst 2 gånger jämfört med individer med lägre Child-Pugh-poäng. Det finns ingen erfarenhet hos individer med Child-Pugh-poäng över 9.

Mycket begränsade kliniska data finns tillgängliga om amlodipinbehandling hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har minskat clearance av amlodipin, vilket

resulterar i en längre halveringstid och en ökning av AUC med ungefär 40–60 %.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion fördröjdes metabolismen av ramipril till ramiprilat på grund av minskad aktivitet hos hepatiska esteraser, och plasmaramiprilmått hos dessa patienter var ökade. Toppkoncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter är dock inte annorlunda än de som ses hos individer med normal leverfunktion.

Genetiska polymorfismer (se avsnitt 4.2)

Disposition av HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive rosuvastatin, involverar transportproteinerna OATP1B1 och BCRP kodade av SLCO1B1-genen (OATP1B1) och ABCG2-genen (BCRP). Vissa varianter av dessa gener, som SLCO1B1 c.521CC och ABCG2 c.421AA är förknippade med en ungefär 1,6-faldig högre rosuvastatinexponering (AUC) respektive 2,4-faldig högre exponering, jämfört med SLCO1B1 c.521TT eller ABCG2 c.421CC-genotyperna. För patienter för vilka man vet att de har dessa genotyper (SLCO1B1 c.521CC eller ABCG2 c.421AA) rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Rosuvastatin

Icke-kliniska data ger inte belägg för särskild risk för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet och karcinogenicitetspotential. Specifika tester för effekter på hERG har inte utvärderats. Biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som setts hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer var följande: I studier med upprepade doser observerades histopatologiska leverförändringar sannolikt på grund av den farmakologiska verkan av rosuvastatin hos mus, råttor och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsan hos hund, men inte hos apa. Dessutom observerades testikeltoxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råttor, med minskade kullstorlekar, kullvikt och ungförelivnad vid maternellt toxiska doser, där systemiska exponeringar var flera gånger över den terapeutiska exponeringsnivån.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier hos råttor och möss har visat försenat förlossningsdatum, förlängd förlossningsduration och minskad ungförelivnad vid doser ungefär 50 gånger högre än den maximalt rekommenderade dosen för människa baserat på mg/kg.

Fertilitetspåverkan

Det förekom ingen effekt på fertiliteten hos råttor behandlade med amlodipin (hanar i 64 dagar och honor 14 dagar före parning) vid doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximalt rekommenderade humandosen på 10 mg på en mg/m²-basis). I en annan råttstudie där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar vid en dos jämförbar med humandosen baserat på mg/kg, hittades minskade plasma follikelstimulerande hormon och testosteron samt minskad spermatäthet och antal mogna spermater och Sertoliceller.

Karcinogenes, mutagenes

Råttor och möss behandlade med amlodipin i kosten i två år vid koncentrationer beräknade att ge dagliga dosnivåer på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag visade inga bevis för karcinogenicitet. Den högsta dosen (för möss, liknande, och för råttor dubbelt* den maximalt rekommenderade kliniska dosen på 10 mg på en mg/m²-basis) låg nära den maximalt tolererade dosen för möss men inte för råttor. Mutagenicitetstest visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå.

*Baserat på patientvikt på 50 kg

Ramipril

Oral administrering av ramipril har konstaterats sakna akut toxicitet hos gnagare och hundar.

Studier som involverar kronisk oral administrering har genomförts hos råttor, hundar och apor. Indikationer på plasmaelektrolytförändringar och förändringar i blodbilden har hittats hos de 3 arterna.

Som ett uttryck för den farmakodynamiska aktiviteten av ramipril har förstoring av den juxtaglomerulära apparaten noterats hos hund och apa från dagliga doser på 25 respektive 16 mg/kg, vilket ger säkerhetsmarginaler på 80 respektive 30 gånger den maximalt kliniskt relevanta dosen. Råttor, hundar och apor tolererade dagliga doser på 2, 2,5 respektive 8 mg/kg utan skadliga effekter. Detta motsvarade doser 2 till 15 gånger den maximalt kliniskt relevanta dosen. Irreversibel njurskada har observerats hos mycket unga råttor som fått en engångsdos på 2 mg/kg (2 gånger den maximalt kliniskt relevanta dosen) ramipril.

Reproduktionstoxikologistudier hos råttor, kanin och apa avslöjade inga teratogena egenskaper vid kliniskt relevanta doser. Fertiliteten nedsattes varken hos hanar eller honor av råttor.

Administrering av ramipril till honråttor under fosterperioden och amning producerade irreversibel njurskada (dilatation av njurbäckenet) hos avkomman vid dagliga doser på 50 mg/kg kroppsvikt eller högre (48 gånger den maximalt kliniskt relevanta dosen).

Extensiva mutagenicitetstest med hjälp av flera testsystem har inte gett någon indikation på att ramipril har mutagena eller genotoxiska egenskaper.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Poly(vinylalkohol)
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse
Krospovidon
Magnesiumoxid tung
Natriumstearylfumarat

Kapselhölje:

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar:
gelatin
gul järnoxid (E172)
svart järnoxid (E172)
brilliantblått FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar:
gelatin
röd järnoxid (E172),
gul järnoxid (E172)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar:
gelatin
gul järnoxid (E172)
svart järnoxid (E172)
brilliantblått FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar:
gelatin
röd järnoxid (E172)

gul järnoxid (E172)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar:

gelatin

röd järnoxid (E172)

gul järnoxid (E172)

svart järnoxid (E172)

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar:

gelatin

gul järnoxid (E172)

Bläck:

shellack (E904)

svart järnoxid (E172)

propylenglykol

ammoniaklösning, koncentrerad

kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen för att skyddas mot ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning tillverkad av orienterad polyamid-aluminium-PVC (laminat) och aluminiumfolie: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar, i en förpackning.

Alla förpackningsstorlekar kanske inte marknadsförs.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVAREAV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

Polen

tel.: +48 22 732 77 00

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar, Godkännande för försäljning nummer: 67451

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar, Godkännande för försäljning, nummer: 67452

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 10 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar, Godkännande för försäljning, nummer: 67453

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/5 mg, hårda kapslar, Godkännande för försäljning, nummer: 67454

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/5 mg/10 mg, hårda kapslar, Godkännande för försäljning, nummer: 67455

Rosuvastatin/Amlodipin/Ramipril Adamed, 20 mg/10 mg/10 mg, hårda kapslar, Godkännande för försäljning, nummer: 67456

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum

för första godkännande för försäljning: 2026-07-27

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-27