

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cardace comp 2,5 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ramipriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea tabletti, jonka koko on 8 x 4,4 mm ja jossa on jakouurre sekä molemmilla puolilla merkintä HNV ja yhtiön logo. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertension hoito.

Tämä yhdistelmä lääke on tarkoitettu potilaille, joiden verenpaineen hoitoon ramipriili- tai hydroklooritiatsidimonoterapia ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Cardace comp suositellaan otettavaksi kerran vuorokaudessa joka päivä samaan aikaan, yleensä aamulla.

Cardace comp voidaan ottaa ennen ateriaa, aterian aikana tai aterian jälkeen, sillä ruokailu ei vaikuta sen biologiseen hyväksikäytettävyyteen (ks. kohta 5.2).

Cardace comp niellään nesteen kanssa. Sitä ei saa pureskella tai murskata.

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan profiilin (ks. kohta 4.4) ja verenpainekontrollien mukaan.

Ramipriili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmävalmistetta suositellaan yleensä sen jälkeen, kun annos on titrattu toisella vaikuttavalla aineella.

Cardace comp aloitetaan pienimmällä saatavilla olevalla annoksella. Annosta nostetaan asteittain tarpeen mukaan toivotun verenpaineen saavuttamiseksi; ramipriilin maksimiannos on 10 mg vuorokaudessa ja hydroklooritiatsidin 25 mg vuorokaudessa.

Erityispopulaatioryhmät

Diureettihoitoa saaneet potilaat

Diureettihoitoa saaneita potilaita on hoidettava varoen, sillä hoidon aloituksesta voi seurata hypotensio. On harkittava diureettiannoksen vähentämistä tai hoidon keskeyttämistä ennen Cardace comp -hoidon aloittamista.

Jos keskeyttäminen ei ole mahdollista, on suositeltavaa, että hoito aloitetaan ilman yhdistelmä-lääkettä mahdollisimman pienellä ramipriiliannoksella (1,25 mg päivässä). Siirryttäessä yhdistelmä-lääkkeeseen suositeltu aloitusannos on enintään 2,5 mg ramipriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia päivässä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on Cardace comp -hoidon vasta-aihe (ks. kohta 4.3) johtuen valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on tarvittaessa harkittava pienempää Cardace comp -annosta. Potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, voidaan hoitaa vain pienimmällä ramipriili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmävalmisteen vahvuudella ramipriilimonoterapian jälkeen. Maksimiannos on 5 mg ramipriilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Cardace comp -hoito on aloitettava vain lääkärin tarkassa valvonnassa ja maksimi vuorokausiannos on 2,5 mg ramipriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Vaikea maksan vajaatoiminta on Cardace comp -hoidon vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Aloitusannoksen on oltava pienempi ja sitä seuraava annostitus on tehtävä useammassa vaiheessa, koska haittavaikutukset ovat todennäköisimpiä erityisesti erittäin iäkkäillä ja heikoilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Cardace comp -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehokkuudesta ovat riittämättömät.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin muulle ACE:n (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin) estäjälle, hydroklooritiatsidille, muille tiatsididiureeteille, sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aikaisempi angioedeema (perinnöllinen, idiopaattinen tai aikaisempi ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien aiheuttama angioedeema)
- Samanaikainen sakubitrili/valsartaani -yhdistelmähoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti, tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma
- 2. tai 3. raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, potilailla, jotka eivät saa dialyysihoitoa
- Kliinisesti merkittävät elektrolyyttihäiriöt, jotka voivat pahentua Cardace comp -hoidon vuoksi (ks. kohta 4.4)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hepaattinen enkefalopatia
- Cardace Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityispotilasryhmät

- *Raskaus:* ACE:n estäjä, kuten ramipriilia, tai angiotensiinireseptorin salpaajia ei saa aloittaa raskauden aikana. Jos jatkuva ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpaineelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvalliseksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito on lopettava välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito on tarvittaessa aloitettava (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

- *Potilaat, joilla on erityinen hypotension vaara*

- Potilaat, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut

Kun potilaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on merkittävästi aktivoitunut, on vaara liian voimakkaaseen verenpaineen laskuun ja munuaistoiminnan heikentymiseen ACE:n eston takia. Vaara on erityisen suuri, kun ACE:n estäjää tai samanaikaisesti ACE:n estäjä ja diureettia annetaan ensimmäistä kertaa tai annosta nostetaan ensimmäistä kertaa. Merkittävä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivaatio on odotettavissa ja se edellyttää tarkkaa lääkärin valvontaa mukaan lukien verenpaineen seuranta esimerkiksi seuraavissa tapauksissa:

- jos potilaalla on vaikea hypertensio
- jos potilaalla on dekompensoitu kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- jos potilaalla on hemodynaamisesti merkittävä vasemman kammion sisään- tai ulosvirtauksen este (esim. aortta- tai mitraaliläpän ahtauma)
- jos potilaalla on unilateraalinen ahtauma toisen munuaisen munuaisvaltimossa
- jos potilaalla on tai potilaalle voi kehittyä nesteiden tai suolan vajausta (mukaan lukien diureetteja käyttävät potilaat)
- jos potilaalla on maksakirroosi ja/tai askites
- jos potilas on menossa suureen leikkaukseen tai potilas nukutetaan lääkkeillä, jotka aiheuttavat hypotensiota.

Yleensä suositellaan dehydraation, hypovolemian tai suolavajauksen korjaamista ennen hoidon aloittamista (hoidettaessa sydämen vajaatoimintaa sairastavaa potilasta on kuitenkin tarkkaan harkittava liiallisen nestekuorman vaara).

- Potilaat, joilla on sydämen tai aivojen iskemian vaara akuutissa hypotensiossa

Hoidon aloitus vaatii tarkkaa lääkärin valvontaa.

- *Primaarinen hyperaldosteronismi*

Ramipriili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmävalmiste ei ole suositeltava vaihtoehto primaarin hyperaldosteronismien hoitoon. Jos primaaria hyperaldosteronismia sairastavaa potilasta hoidetaan ramipriili/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä, on plasman kaliumpitoisuutta seurattava tarkkaan.

- *Iäkkäät*

Ks. kohta 4.2.

- *Potilaat, joilla on maksasairaus*

Diureettihoidosta mukaan lukien hydroklooritiatsidista johtuvat elektrolyyttihäiriöt voivat aiheuttaa maksan enkefalopatian, jos potilaalla on maksasairaus.

Leikkaus

ACE:n estäjähoidon, kuten ramipriilin, keskeyttämistä suositellaan yksi päivä ennen leikkausta, jos se vain on mahdollista.

Munuaisten toiminnan seuraaminen

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoitoa ja hoidon aikana ja annos on sovitettava erityisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Erityisen tarkkaa seuranta vaativat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Munuaistoiminta on vaarassa heikentyä erityisesti

munuaissiirron jälkeen, tai potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai renovaskulaarinen sairaus, mukaan lukien potilaat, joilla on hemodynaamisesti oleellinen toispuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistautia sairastavilla potilailla tiatsidit voivat nopeuttaa uremian kehittymistä. Vaikuttavalla aineella voi olla kumulatiivisia vaikutuksia, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Jos kehittyy etenevä munuaisten vajaatoiminta, josta merkinä on ei-proteiinipitoisen typen lisääntyminen, on hoito arvioitava huolellisesti uudelleen ja harkittava diureettihoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.3).

Elektrolyyttihäiriöt

Potilaan seerumin elektrolyyttejä on seurattava säännöllisesti sopivin aikavälein, kuten kenen tahansa diureettihoitoa saavan potilaan. Tiatsidit, mukaan lukien hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttihäiriötä (hypokaleemiaa, hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia). Vaikka tiatsididiureettien käyttö voi aiheuttaa hypokaleemiaa, samanaikainen ramipriilihoito voi vähentää sitä. Hypokalemian vaara on suurin niillä potilailla, joilla on maksakirroosi, nopea virtsaneritys, jotka eivät saa riittävästi elektrolyyttejä, tai jotka saavat samanaikaista kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohta 4.5). Plasman kaliumpitoisuus on mitattava ensimmäisen kerran viikon sisällä hoidon aloituksesta. Jos kaliumpitoisuus on matala, se on korjattava.

Laimenemishyponatremiaa voi ilmetä. Natriumpitoisuuden lasku voi aluksi olla asymptoattista ja sen vuoksi säännöllinen kontrolli on tärkeää. Iäkkäitä ja kirroosipotilaita on seurattava muita potilaita tiheämmin.

Tiatsidien tiedetään lisäävän magnesiumin eritystä virtsaan, josta voi seurata hypomagnesemiaa.

Elektrolyyttien seuranta: Hyperkalemia

Hyperkaleemiaa on huomattu osalla potilaista, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien Cardace comp -valmisteella. Hyperkalemian suhteen riskiryhmään kuuluvat potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta, jotka ovat iäkkäitä (> 70-vuotiaita), joilla on hoitamaton diabetes tai potilaat, jotka käyttävät kaliumsuoloja, kaliumia säästäviä diureetteja tai muita lääkkeitä, jotka nostavat kaliumpitoisuutta plasmassa tai joilla on kuivumista, akuutti dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi. Jos edellä mainittujen aineiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seurantaa (ks. kohta 4.5).

Elektrolyyttien seuranta: Hyponatremia

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) ja sen jälkeen ilmenevää hyponatremiaa on havaittu joillakin ramipriilillä hoidetuilla potilailla. Seerumin natriumpitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisin välein iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on hyponatremian vaara.

Hepaattinen Enkefalopatia

Diureettihoidon, mukaan lukien hydroklooritiatsidin, aiheuttamat elektrolyyttihäiriöt voivat aiheuttaa hepaattista enkefalopatiaa potilaille, joilla on maksasairaus. Hoito on lopetettava välittömästi, jos hepaattinen enkefalopatia ilmenee.

Hyperkalsemia

Hydroklooritiatsidi kiihdyttää kalsiumin takaisinottoa munuaisissa ja voi aiheuttaa hyperkalsemiaa. Se voi häiritä lisäkilpirauhashormonin määritystä.

Angioedeema

Angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien ramipriilillä (ks. kohta 4.8). Riski saada angioedeema (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, joko hengitysvaikeuksilla tai ilman) voi olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti muita mahdollisesti angioedeemaa aiheuttavia lääkkeitä, kuten mTOR:in (rapamysiinin nisäkäskohde) estäjiä (esim. temsirolimuusi, everolimuusi, sirolimuusi), vildagliptiinia tai neprilysiinin (NEP:n) estäjiä (kuten rasekadotriili). Ramipriilin yhteiskäyttö sakubitriili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Angioedeeman ilmetessä Cardace comp -lääkitys on keskeytettävä. Ensiapu on aloitettava välittömästi. Potilasta on tarkkailtava vähintään 12–24 tuntia ja kotiuttaa voi vasta, kun oireet ovat täysin hävinneet.

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä mukaan lukien Cardace comp -valmisteella (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (johon osalla potilaista liittyy pahoinvointia tai oksentelua). Intestinaalisen angioedeeman oireet hävisivät ACE:n estäjähoidon lopettamisen jälkeen.

Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Hyönteis- ja muiden allergeenien aiheuttamien anafylaktisten ja anafylaktoidisten reaktioiden todennäköisyys ja vaikeus on kasvanut ACE:n estäjähoidon aikana. Cardace comp -hoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava ennen siedätyshoidon aloitusta.

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Cardace comp -tablettien käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Neutropenia/agranulosytoosi

Neutropeniaa/agranulosytoosia kuten myös trombosytopeniaa ja anemiaa on todettu harvoin ja myös luuydinsuppressiota on raportoitu. Veren kuvan valkosolujen seuranta suositellaan mahdollisen leukopenian havaitsemiseksi. Tarkempaa seuranta suositellaan hoidon alkuvaiheessa ja potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, tai joilla on samanaikainen kollageenisairaus (esim. lupus erythematosus tai scleroderma) ja kaikille, joita hoidetaan muilla lääkevalmisteilla, jotka voivat muuttaa veren kuvaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin, ohimenevään myopiaan ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooritiatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkehoitoa tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

Etniset erot

ACE:n estäjän aiheuttama angioedeema on tavallisempaa mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Muiden ACE:n estäjien tapaan ramipriilin verenpainetta laskeva teho voi olla vähäisempi mustaihoisilla potilailla kuin muilla, mahdollisesti koska mustaihoisessa väestössä esiintyy enemmän verenpainetauti, johon liittyy matala reniiniipitoisuus.

Urheilu

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa positiivisen testituloksen doping-testissä.

Metabolia ja endokrinologiset vaikutukset

Tiatsidihoito voi heikentää glukoosin sietoa. Diabetespotilaiden kohdalla voi olla tarpeen säätää insuliinin tai oraalisten diabeteslääkkeiden annoksia. Piilevä diabetes voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Tiatsididiureettihoidon on yhdistetty kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu. Hyperurikemiaa voi ilmetä tai selvä kihti voi kehittyä joillekin tiatsidihoitoa saaville potilaille.

Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Tyypillisesti yskä on jatkuva ärsytysyskä, joka helpottuu, kun hoito lopetetaan. ACE:n estäjän aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnostiikassa.

Muuta

Yliherkkyyksireaktioita voi tulla potilaille riippumatta siitä, onko heillä aiemmin ollut allergiaa tai astmaa. Mahdollista systeemisen lupus erythematosuksen vaikeutumista tai aktivoitumista on raportoitu.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyyppisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyyppisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyyppisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Vasta-aiheet yhdistelmät

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, sillä se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Ramipriilihoiton saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisen sakubitrili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen annoksen ottamisesta.

Sakubitrili/valsartaani -yhdistelmävalmisteen saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisen Cardace comp -annoksen ottamisesta.

Kehon ulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja low density lipoprotein-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Kaliumsuolat, hepariini, kaliumia säästävät diureetit ja muut vaikuttavat aineet, jotka lisäävät kaliumpitoisuutta plasmassa (mukaan lukien angiotensiini II-antagonistit, trimetopriimi ja kiinteä annosyhdistelmä sulfametoksatsolin kanssa, takrolimuusi, siklosporiini): hyperkalemiaa voi ilmetä ja sen vuoksi seerumin kaliumpitoisuuden tarkka seuranta on tarpeen.

Antihypertensiiviset aineet (esim. diureetit) ja muut verenpainetta laskevat aineet (esim. nitraatit, trisykliset antidepressantit, anestesia-aineet, akuutti alkoholin käyttö, baklofeeni, alfutsosiini, doksatsosiini, pratsosiini, tamsulosiini, teratsosiini): verenpainetta laskevan vaikutuksen tehostuminen on odotettavissa (diureettien osalta ks. myös kohta 4.2).

Vasopressorisympatomimeetit ja muut aineet (epinefriini), jotka voivat vähentää ramipriilin verenpainetta laskevaa vaikutusta: suositellaan verenpaineen seurantaa. Hydroklooritiatsidi voi lisäksi heikentää vasopressorisympatomimeettien vaikutusta.

Allopurinoli, immunosuppressantit, kortikosteroidit, prokaiiniamidi, sytostaatit ja muut aineet, jotka saattavat aiheuttaa muutoksia verenkuvassa: lisääntynyt todennäköisyys hematologisille reaktioille (ks. kohta 4.4).

Litiumsuolat: ACE:n estäjät voivat vähentää litiumin poistumista elimistöstä ja siksi litiumin toksisuus voi suurentua. Seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava. Samanaikainen tiatsididiureetti voi lisätä litiumin toksisuuden riskiä ja voimistaa jo olemassa olevaa ACE:n estäjien aiheuttamaa riskiä. Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei sen vuoksi suositella.

Diabeteslääkkeet, insuliini mukaan lukien: hypoglykeemiset reaktiot mahdollisia. Hydroklooritiatsidi voi heikentää diabeteslääkkeiden vaikutusta. Sen vuoksi suositellaan erittäin tarkkaa verensokerin seurantaa yhdistelmähoidon alkuvaiheessa.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) ja asetyylisalisylihappo: Cardace comp -valmisteen verenpainetta laskevan vaikutuksen väheneminen on odotettavissa. Lisäksi ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikentymisen vaaraa ja kaliumpitoisuuden kasvua.

Oraaliset antikoagulantit: hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö voi heikentää antikoagulanttivaikutusta.

Kortikosteroidit, ACTH, amfoterisiini B, karbenoksoloni, suuret lakritsimäärät, laksatiivit (pitkittyneessä käytössä), ja muut kaliumia virtsan kautta poistavat tai plasman kaliumia vähentävät aineet: suurentunut hypokalemian vaara.

Digitalis-valmisteet, vaikuttavat aineet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa ja rytmihäiriölääkkeet: näiden lääkkeiden proarytmisen toksisuuden voi kasvaa tai antiarytmisen vaikutus laskea, jos potilaalla on elektrolyyttihäiriöitä (kuten hypokalemiaa, hypomagnesemiaa).

Metyylidopa: hemolyysin mahdollisuus.

Kolestyramiini tai muut suoleen annettavat ioninvaihtajat: hydroklooritiatsidin imeytymisen väheneminen. Sulfonamididiureetit on otettava vähintään 1 tunti ennen näitä hoitoja tai 4–6 tuntia niiden jälkeen.

Kurare-tyyppiset lihasrelaksantit: lihaksia rentouttava vaikutus voi voimistua ja pidentyä.

Kalsiumsuolat ja plasman kalsiumpitoisuutta nostavat lääkevalmisteet: seerumin kalsiumpitoisuuden nousu on odotettavissa samanaikaisen hydroklooritiatsidin annon kanssa; tämän vuoksi tarvitaan tarkkaa seerumin kalsiumin seurantaa.

Karbamatsepiini: hyponatremian vaara hydroklooritiatsidin additiivisen vaikutuksen vuoksi.

Jodia sisältävät varjoaineet: diureettien, mukaan lukien hydroklooritiatsidin, aiheuttaman kuivumisen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara on lisääntynyt erityisesti silloin, kun käytetään varjoaineita, jotka sisältävät merkittävän määrän jodia.

Penisilliini: hydroklooritiatsidi erittyy distaaliossa tubuluksessa ja vähentää penisilliinin erittymistä.

Kiniini: hydroklooritiatsidi vähentää kiniinin eritystä.

Hepariini: seerumin kaliumpitoisuuden suureneminen mahdollista.

mTOR:in estäjät tai vildagliptiini: suurentunut riski saada angioedeema on mahdollinen potilailla, jotka käyttävät samanaikaisia lääkityksiä, kuten mTOR:in estäjiä (esim. temsirolimuusi, everolimuusi, sirolimuusi) tai vildagliptiinia. Hoito on aloitettava varoen (ks. kohta 4.4).

Nepriyliisiin (NEP:n) estäjät: ACE:n estäjien ja NEP:n estäjien (kuten rasekadotriilin) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu lisääntynyttä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.4).

Sakubitrili/valsartaani: ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrili/valsartaani - yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, sillä se lisää angioedeeman riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cardace comp -valmisteen käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4) ja käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjä käyttävä nainen suunnittelee lapsen hankkimista, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille / angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3 ”Prekliiniset tiedot turvallisuudesta”). Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Pitkään jatkunut altistuminen hydroklooritiatsidille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi aiheuttaa sikiön ja istukan iskemiaa ja kasvun hidastumisen vaaran. Lisäksi harvinaisia tapauksia vastasyntyneiden hypoglykemiasta ja trombosytopeniasta on raportoitu, kun altistuminen on

tapahnut lähellä laskettua aikaa. Hydroklooritiatsidi voi vähentää plasman määrää ja myös istukan ja kohdun verenvirtausta.

Imetys

Imetys on vasta-aihe Cardace comp -valmisteen käytölle.

Ramipriili ja hydroklooritiatsidi erittyvät rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset imevään lapseen ovat todennäköisiä, jos imettävä äiti saa terapeuttisia ramipriili- ja hydroklooritiatsidiannoksia.

Ramipriilin käytöstä imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa, joten on suositeltavampaa käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana on osoitettu, erityisesti kun imetetään vastasyntyntä tai keskosta. Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen äidinmaitoon. Imettävien äitien imetyksen aikana käyttämät tiatsidit on yhdistetty maidonerityksen vähenemiseen tai jopa tukahtumiseen. Yliherkkyyttä vaikuttaville aineille, jotka ovat sulfonamidijohdoksia, hypokalemiata ja keltaisuutta voi esiintyä. Koska molemmat vaikuttavat aineet voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle lapselle, tulee valita joko imetyksen keskeyttäminen tai lääkityksen keskeyttäminen ottaen huomioon hoidon tarpeellisuus äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Osa haittavaikutuksista (esim. verenpaineen lasku ja siitä seuraavat oireet, kuten huimaus) voivat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa nämä kyvyt ovat erittäin tärkeitä (kuten autolla ajo tai koneiden käyttäminen).

Tämä on mahdollista erityisesti hoidon alussa tai lääkevaihdon yhteydessä. Ensimmäisen annoksen tai sitä seuraavien annosten nostamisen jälkeen ei suositella autolla ajoa tai koneiden käyttöä useaan tuntiin.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin haittavaikutusprofiili sisältää haittavaikutuksia, jotka esiintyvät hypotension ja/tai lisääntyneestä nesteestä nesteenpoistosta johtuvan nestevajauksen yhteydessä. Ramipriili, vaikuttavana aineena, voi aiheuttaa pysyvää kuivaa ärsytysyskää, kun taas hydroklooritiatsidi, vaikuttavana aineena, voi johtaa sokeri-, lipidi- ja virtsahappoaineenvaihdunnan huonontumiseen. Näillä vaikuttavilla aineilla on vastakkaiset vaikutukset plasman kaliumin pitoisuuksiin. Vakaviin haittavaikutuksiin kuuluvat angioedeema tai anafylaktiset reaktiot, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, haimatulehdus, vaikeat ihoreaktiot ja neutropenia/agranulosytoosi.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
--	---------	-------------------	-------------------	------------

<u>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)</u>				<p>Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä* (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)</p> <p>*Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanooma-tyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).</p>
<u>Veri ja imukudos</u>		Valkosolujen vähyys, punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, hemolyytinen anemia, verihitaleiden vähyys		<p>Luuynidipressio, neutropenia mukaan lukien agranulosytoosi, pansytopenia, eosinofilia, hemokonsentraatio nestevajauksen yhteydessä</p>
<u>Immuunijärjestelmä</u>				<p>Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot joko ramipriilille tai anafylaktiset reaktiot hydroklooritiatsidille, tumavasta-aineiden lisääntyminen</p>
<u>Umpieritys</u>				<p>Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)</p>
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Hydroklooritiatsidin aiheuttama diabeteksen hoitotasapainon huononeminen, vähentynyt sokerin sieto, verensokerin nousu, veren virtsahappopitoisuuden nousu, kihdin paheneminen, veren kolesteroli- ja/tai triglyseridipitoisuuden nousu	Anoreksia, ruokahalun väheneminen Hydroklooritiatsidin aiheuttama veren kaliumpitoisuuden lasku, jano	Ramipriilin aiheuttama veren kaliumpitoisuuden nousu	<p>Veren natriumpitoisuuden lasku Hydroklooritiatsidin aiheuttama glukoosivirtsaisuus, metabolinen alkaloosi, hypokloremia, hypomagnesemia, hyperkalsemia, dehydraatio</p>

<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masentuneisuus, välinpitämättömyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt mukaan lukien uneliaisuus		Sekavuustila, levottomuus, keskittymiskyvyn häiriöt
<u>Hermosto</u>	Päänsärky, heitehuimaus	Kiertohuimaus, tuntoharha, vapina, tasapainohäiriö, polttelun tunne, makuhäiriö, makuaistin puute		Aivojen iskemia mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja ohimenevä iskeeminen kohtaus, psykomotoristen taitojen heikkeneminen, hajuharha
<u>Silmät</u>		Näköhäiriöt mukaan lukien näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus		Hydroklooritiatsidin aiheuttama xanthopsia, suonikalvon effuusio, kyynelerityksen väheneminen ja sekundaarinen akuutti ahdaskulma-glaukooma ja/tai akuutti myopia
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		Tinnitus		Heikentynyt kuulo
<u>Sydän</u>		Sydänlihaksen iskemia mukaan lukien angina pectoris, takykardia, rytmihäiriö, tykyttely, perifeerinen turvotus		Sydäninfarkti
<u>Verisuonisto</u>		Hypotensio, ortostaattinen verenpaineen aleneminen, pyörtyminen, punastuminen		Tromboosi vaikean nestevajauksen yhteydessä, verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, Raynaud'in oireyhtymä, vaskuliitti
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</u>	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti	Poskiontelotulehdus, hengenahdistus, nenän tukkoisuus	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)	Bronkospasmi mukaan lukien astman vaikeutuminen. Hydroklooritiatsidin aiheuttama allerginen alveoliitti, eikardiogeeninen keuhkoedeema

<u>Ruoansulatus-elimistö</u>		Ruoansulatuskanavan tulehdusreaktiot, ruoansulatusvaivat, vatsavaivat, ylävatsavaivat, gastriitti, pahoinvointi, ummetus Hydroklooritiatsidin aiheuttama ientulehdus	Oksentelu, aftainen suutulehdus, glossiitti, ripuli, ylävatsakivut, kuiva suu	Haimatulehdus (ACE:n estäjästä on raportoitu joitakin hyvin harvinaisia kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymien nousu, ohutsuolen angioedeema Hydroklooritiatsidin aiheuttama sylkirauhastulehdus
<u>Maksa ja sappi</u>		Kolestaattinen tai sytolyttinen hepatiitti (hyvin harvoissa poikkeustapauksissa johtanut kuolemaan), maksa-arvojen ja/tai konjugoidun bilirubiinin nousu. Hydroklooritiatsidin aiheuttama kivinen sappirakkotulehdus		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen keltaisuus, maksasolujen vaurio
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>		Angioedeema: hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; psoriasiforminen dermatiitti, liihakiloilu, ihottuma, erityisesti makulopapulaarinen, kutina, alopesia		Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigoidi, psoriasisin paheneminen, hilseilevä ihottuma, valoyliherkkyys, kynsien irtoaminen, pemfigoidi tai lichenoidi eksanteema tai enanteema, urtikaria Hydroklooritiatsidin aiheuttama systeeminen lupus erythematosus
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Lihaskipu		Nivelkipu, lihaskouristukset Hydroklooritiatsidin aiheuttama lihasheikkous, luuston ja lihaksien jäykkyys, tetania

<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		Munuaistoiminnan heikentyminen mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, lisääntynyt verivirtsaisuus, seerumin kreatiniini-pitoisuuden nousu		Proteinurian lisääntyminen Hydroklooritiatsidin aiheuttama interstitiaalinen nefriitti
<u>Sukupuoli-elimet ja rinnat</u>		Ohimenevä erektioimpotenssi		Libidon väheneminen, gynekomastia
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Väsytys, voimattomuus	Rintakipu, kuume		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

ACE:n estäjien yliannostusoireisiin voivat kuulua liiallinen perifeerinen vasodilataatio (merkittävä hypotensio, sokki), bradykardia, elektrolyyttitasapainon häiriöt ja munuaisten vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöt, tajunnantason heikkeneminen mukaan lukien syvä tajuttomuus, aivoperäiset kouristukset, pareesi ja paralyttinen ileus.

Hydroklooritiatsidin yliannostus voi aiheuttaa akuutin virtsaummen sille altistuneille potilaille (esim. potilaat, joilla eturauhanen on suurentunut).

Hoito

Potilasta on seurattava tarkkaan ja hoidon on oltava oireiden mukaista tukihoidoa. Hoitona ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhtelu, absorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana mukaan lukien α_1 -adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto. Ramipriilaatti, ramipriilin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja diureetit, ramipriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA05

Vaikutusmekanismi

Ramipriili

Ramipriilaatti, aihiolääke ramipriilin aktiivinen metaboliitti, estää dipeptidyylikarboksypeptidaasi I-entsyymin toimintaa (synonyymit: angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE); kininaasi II). Plasmassa ja kudoksissa tämä entsyymi katalysoi angiotensiini I:n muuttumista aktiiviseksi vasokonstriktiota aiheuttavaksi angiotensiini II:ksi sekä aktiivisen vasodilataattorin bradykiniinin hajoamista. Vähentynyt angiotensiini II:n muodostuminen sekä bradykiniinin hajoamisen estyminen johtavat vasodilataatioon.

Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. Mustaihoisten (afrokaribialaisten) hypertensiivisten potilaiden (yleisesti vähäreuniisiä verenpainepotilaita) keskimääräinen vaste ACE:n estäjä monoterapiaan on vähäisempi kuin ei-mustaihoisten potilaiden.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta laskevaa mekanismia ei tunneta täysin. Ne estävät natriumin ja kloridin takaisinimeytymistä distaalissa tubuluksessa. Näiden elektrolyyttien lisääntynyt erittyminen lisää virtsan eritystä (osmoottisesta veden sitoutumisesta johtuen). Kaliumin ja magnesiumin erittyminen lisääntyy, virtsahapon vähenee. Mahdollisia mekanismeja, jotka selittävät hydroklooritiatsidin verenpainetta laskevaa vaikutusta ovat: natriumtasapainon muuttuminen, solunulkoisen veden ja plasman tilavuuden pieneneminen, muutokset munuaissuonien vastuksessa ja vähentynyt vaste noradrenaliinille ja angiotensiini II:lle.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ramipriili

Ramipriilin antamisesta seuraa merkittävä perifeerisen valtimopaineen lasku. Yleensä munuaisen plasman virtaus ja glomerulusten filtraationopeus eivät suuresti muutu. Ramipriili laskee hypertensiivisen potilaan verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä.

Suurimmalla osalla potilaista antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1–2 tunnissa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3–6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta.

Verenpainetta alentava vaikutus kestää yleensä 24 tuntia kerta-annoksen jälkeen.

Maksimaalinen vaste verenpaineeseen saavutetaan yleensä 3–4 viikon säännöllisen ramipriilihoidon jälkeen. On osoitettu, että verenpainetta laskeva teho säilyy pitkäaikaisessa 2 vuotta kestäneessä hoidossa.

Äkillinen ramipriilihoidon keskeyttäminen ei aiheuta nopeaa ja suurta verenpaineen kohoamista.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin aiheuttama diureesi alkaa kahden tunnin kuluessa ja vaikutuksen huippu saavutetaan noin 4 tunnin kohdalla vaikutuksen kestäessä noin 6–12 tuntia.

Verenpainetta alentava vaikutus alkaa 3–4 päivän jälkeen ja voi kestää enintään viikon ajan lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Verenpainetta alentavaan vaikutukseen liittyy lievä filtraatiofraktion, munuaissuonien vastuksen ja plasman reniiniaktiivisuuden nousu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen anto

Kliinisissä tutkimuksissa yhdistelmä sai aikaan suuremman verenpaineen laskun kuin kumpikaan valmisteista yksinään. Todennäköisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää estämällä hydroklooritiatsidin kanssa samanaikaisesti annettu ramipriili pyrkii estämään kaliumin hävikin, joka liittyy näihin diureetteihin. ACE:n estäjän yhdistämisellä tiatsididiureettiin on synergistinen vaikutus ja se myös vähentää diureettimonoterapiaan liittyvää hypokalemian vaaraa.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Ramipriili

Imeytyminen

Suun kautta otettu ramipriili imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta: pitoisuushuippu plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Virtsan jäämien perusteella vähintään 56 % imeytyy eikä ruoka ilu vaikuta merkittävästi imeytymiseen maha-suolikanavassa. Suun kautta otetun 2,5 mg:n ja 5 mg:n ramipriiliannoksen aktiivisen metaboliitin ramipriilaatin biologinen hyötyosuus on 45 %.

Ramipriilaatin, ainoan aktiivisen metaboliitin, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa ramipriilin ottamisesta. Tasaiset ramipriilaattipitoisuudet plasmassa tavanomaisella kerran päivässä annettavalla ramipriiliannoksella saavutetaan neljäntenä hoitopäivänä.

Jakautuminen

Ramipriili sitoutuu seerumin proteiineihin 73 %:sti ja ramipriilaatti noin 56 %:sti.

Biotransformaatio

Ramipriili metaboloituu melkein täysin ramiprilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramiprilaatin glukuronideiksi.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Seerumin ramiprilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramiprilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramiprilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla pitoisuuksilla plasmassa on hidastunut. Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen ramiprilaattipitoisuuksien puoliintumisaika oli 13–17 tuntia 5–10 mg annoksille ja pidempi pienemmille 1,25–2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramiprilaattia sitovan entsyymin saturoituvan kapasiteettiin. Yhden suun kautta otetun ramipriilikerta-annoksen jälkeen ramipriilia tai sen metaboliitteja ei voitu todeta rintamaidosta. Useampien annosten vaikutusta ei kuitenkaan tunneta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja ramiprilaatin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Tällöin plasman ramiprilaattipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan maksantoiminnan ollessa heikentynyt ramipriilin metaboloituminen ramiprilaatiksi viivästyí johtuen maksaesteraasien pienemmästä aktiivisuudesta ja näiden potilaiden plasman ramipriilipitoisuudet nousivat. Näiden potilaiden ramiprilaatin huippupitoisuudet olivat kuitenkin vastaavat kuin niiden henkilöiden, joiden maksatoiminta oli normaalia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta annetusta hydroklooritiatsidista noin 70 % imeytyy maha-suolikanavasta. Hydroklooritiatsidin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1,5–5 tunnissa.

Jakautuminen

Noin 40 %:a hydroklooritiatsidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Hydroklooritiatsidi läpikäy merkityksettömän hepaattisen metabolian.

Eliminaatio

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes täydellisesti (> 95 %) munuaisten kautta muuttumattomassa muodossa; suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen 50–70 % erittyy 24 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on 5–6 tuntia.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt hydroklooritiatsidin erittyminen munuaisten kautta vähenee ja hydroklooritiatsidin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Tällöin plasman hydroklooritiatsidipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Maksakirroosipotilaiden hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka ei ole merkittävästi muuttunut. Sydämen vajaatoimintapotilaille ei ole tehty tutkimuksia hydroklooritiatsidin farmakokinetiikasta.

Ramipriili ja hydroklooritiatsidi

Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen annostelu ei muuta niiden biologista hyötyosuutta. Yhdistelmävalmisteen biologinen hyötyosuus on verrattavissa yksittäistä ainetta sisältävien valmisteiden biologiseen hyötyosuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ramipriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä

Ramipriili-hydroklooritiatsidi -yhdistelmä ei ole osoittanut akuuttia toksisuutta annettaessa sitä rotille ja hiirille maksimissaan 10 000 mg/kg annoksia. Tutkittaessa toistuvien annoksien vaikutuksia rottiin ja apinoihin paljastui vain elektrolyyttitasapainon häiriöitä.

Yhdistelmälle ei ole tehty mutageenisuus- eikä karsinogeenisuustutkimuksia.

Lisääntymistutkimukset rotille ja kaneille paljastivat, että yhdistelmävalmiste oli jonkun verran toksisempi kuin kumpikaan yksittäinen aine, mutta mikään tutkimuksista ei osoittanut yhdistelmän olevan teratogeeninen.

Ramipriili

Useilla koejärjestelyillä tehdyissä kattavissa mutageenisuustutkimuksissa ei ole saatu viitteitä siitä, että ramipriililla olisi mutageenisia tai genotoksisia ominaisuuksia.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkän aikavälin tutkimuksissa ei ole todettu viitteitä tuumorigeenisista vaikutuksista.

Rotilla todettu oksifilisten solujen läsnäolo munuaistiehyissä ja oksifilisten solujen hyperplasia munuaistiehyissä katsotaan vasteeksi toiminnallisiin ja morfologisiin muutoksiin, ei neoplastiseksi tai preneoplastiseksi vasteeksi.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi ei ollut genotoksinen *in vitro* *Salmonella typhimurium* -kannoilla TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 ja TA 1538 tehdyssä Amesin mutageenisuustestissä tai kiinanhamsterin munasarjasoluilla tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä eikä *in vivo* määrityksissä, joissa käytettiin hiiren germinaalisolujen kromosomeja, kiinanhamsterin luuytimen kromosomeja ja *Drosophila*-kärpästen sukupuoleen sitoutuneesti resessiivisesti periytyvää letaalia geeniä. Positiivisia tuloksia saatiin ainoastaan kiinanhamsterin munasarjasolujen sisarkromatidivaihdon (klastogeenisuuden) *in vitro* -määrityksessä ja hiiren lymfoomasoluilla tehdyissä määrityksissä (mutageenisuusmäärityksissä), kun käytettiin hydroklooritiatsidipitoisuuksia 43 – 1 300 µg/ml, sekä *Aspergillus nidulans* -sienen nondisjunktiomäärityksessä pitoisuudella, jota ei ollut ilmoitettu. Kahden vuoden mittaisissa ruokintatutkimuksissa, jotka tehtiin hiirillä ja rotilla Yhdysvaltain kansallisen toksikologisen ohjelman (US National Toxicology Program, NTP) alaisuudessa, ei saatu näyttöä siitä, että hydroklooritiatsidi olisi karsinogeeninen naarashiirillä (annoksilla, jotka olivat enintään noin 600 mg/kg vuorokaudessa) tai uros- ja naarasrotilla (annoksilla, jotka olivat enintään noin 100 mg/kg vuorokaudessa). NTP kuitenkin löysi näyttöä maksakarsinogeenisuudesta uroshiirillä, mutta näyttö ei ollut yksiselitteistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumstearyyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini -läpipainopakkaukset: 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 98, 99, 100, 300 tai 320 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkkuja 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11541

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cardace comp 2,5 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg ramipril och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit till nästan vit, avlång tablett med dimensionerna 8 x 4,4 mm, med brytskåra, båda sidorna är märkta med HNV och företagslogo. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni.

Denna fasta kombination kan användas då behandling med ramipril eller hydroklortiazid i monoterapi inte givit tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Det rekommenderas att Cardace comp tas en gång per dag vid samma tidpunkt varje dag, vanligtvis på morgonen.

Cardace comp kan tas före, till eller efter måltider eftersom födointag inte påverkar biotillgängligheten (se avsnitt 5.2).

Cardace comp ska sväljas med vätska. Tabletterna får inte tuggas eller krossas.

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt i överensstämmelse med patientprofilen (se avsnitt 4.4) och blodtryckskontrollerna. Administrering av fasta kombinationer av ramipril och hydroklortiazid rekommenderas vanligtvis efter dositering med ett av de individuella läkemedlen.

Behandling med Cardace comp bör inledas med lägsta möjliga dosering. Om nödvändigt kan doseringen ökas successivt för att nå målblodtrycket; maximalt tillåtna doser är 10 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid dagligen.

Särskilda patientgrupper

Diuretikabehandlade patienter

Eftersom hypotension kan förekomma i början av behandlingen hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika, rekommenderas försiktighet. Det ska övervägas att minska diuretikadosen eller att sätta ut diuretikan innan behandling med Cardace comp påbörjas.

Om utsättning inte är möjlig rekommenderas att behandlingen påbörjas med minsta möjliga dos av ramipril (1,25 mg dagligen) i en fri kombination. Vid byte till kombinationsbehandlingen är den

rekommenderade initiala dagliga dosen maximalt 2,5 mg ramipril/12,5 mg hydroklortiazid.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Cardace comp är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt njurfunktion på grund av hydroklortiazid-innehållet (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion kan behöva reducerade doser av Cardace comp. Patienter med kreatininclearancenivåer mellan 30 och 60 ml/min ska endast behandlas med den lägsta fasta doskombinationen av ramipril och hydroklortiazid efter administrering av ramipril ensamt. Maximalt tillåtna doser är 5 mg ramipril och 25 mg hydroklortiazid dagligen.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning får behandling med Cardace comp endast inledas under noggrann medicinsk övervakning och maximala dagliga doser är 2,5 mg ramipril och 12,5 mg hydroklortiazid.

Cardace comp är kontraindicerat vid kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre

Den initiala dosen ska vara lägre och efterföljande dositering görs mer gradvis på grund av en större risk för biverkningar särskilt hos mycket gamla och sköra patienter.

Pediatrisk population

Cardace comp rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot andra ACE-hämmare (Angiotensin-Converting Enzyme), hydroklortiazid, andra tiaziddiuretika, sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tidigare angioödem (ärfvlig, idiopatisk eller tidigare angioödem orsakat av ACE-hämmare eller AIIRA)
- Samtidig användning av kombinationen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid endast en kvarvarande njure
- 2:a och 3:e trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Kraftigt nedsatt njurfunktion med ett kreatininclearance under 30 ml/min hos patienter utan dialys
- Kliniskt relevanta störningar i elektrolytbalansen vilka kan försämrats på grund av behandling med Cardace comp (se avsnitt 4.4).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion, hepatisk encefalopati
- Samtidig användning av Cardace Comp och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda patientgrupper

- *Graviditet:* ACE-hämmare såsom ramipril eller Angiotensin-II-receptorantagonister (AIIRA) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare/AIIRA

anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare/AIIRA avbrytas direkt och om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

- *Patienter med särskild risk för hypotension*

- *Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system*

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system löper risk för ett akut, uttalat blodtrycksfall och försämring av njurfunktionen på grund av ACE-hämning, speciellt när en ACE-hämmare eller samtidigt givet diuretikum ges för första gången eller vid första dosökning. Signifikant aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-system kan förväntas och medicinsk övervakning inkluderande monitorering av blodtryck är nödvändigt, t.ex. hos:

- patienter med grav hypertension
- patienter med dekompenenserad kronisk hjärtsvikt
- patienter med hemodynamiskt relevant in- eller utflödes hinder till vänsterkammaren (t.ex. aorta- eller mitralisklaffstenos)
- patienter med unilateral njurartärstenos i ena njuren
- patienter med vätske- eller saltbrist eller där sådan riskerar att utvecklas (inkluderande patienter som behandlas med diuretika)
- patienter med levercirros och/eller ascites
- patienter som genomgår större operation eller anestesi med medel som ger hypotension.

Generellt rekommenderas att dehydrering, hypervolemi eller saltbrist korrigeras innan behandlingen inleds (hos patienter med hjärtsvikt måste en sådan korrigerings dock noggrant vägas mot risken för volymöverbelastning).

- *Patienter med risk för kardiell eller cerebral ischemi i händelse av akut hypotension*

I den initiala fasen av behandlingen krävs noggrann medicinsk övervakning.

- *Primär hyperaldosteronism*

Kombinationen ramipril/hydroklortiazid är inte ett behandlingsalternativ för primär hyperaldosteronism. Om ramipril/hydroklortiazid används hos en patient med primär hyperaldosteronism ska plasmakalium monitoreras noggrant.

- *Äldre patienter*

Se avsnitt 4.2.

- *Patienter med leversjukdom*

Elektrolystörningar på grund av diuretikabehandling inklusive hydroklortiazid kan orsaka hepatisk encefalopati hos patienter med leversjukdom.

Kirurgi

Det rekommenderas att behandling med ACE-hämmare såsom ramipril upphör en dag innan planerad kirurgi, om möjligt.

Monitorering av njurfunktion

Njurfunktion ska utredas innan och under behandling och dosen bör justeras utefter njurfunktion, särskilt under de första behandlingsveckorna. Särskilt noggrann monitorering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns en risk för försämring av njurfunktion, speciellt efter en njurtransplantation eller hos patienter med kongestiv hjärtsvikt eller med renovaskulär sjukdom inklusive patienter med hemodynamiskt relevant unilateral njurartärstenos.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med njursjukdom kan tiazider utlösa uremi. Kumulativa effekter av den aktiva substansen kan utvecklas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om en progressiv försämring av njurfunktionen sker, kännetecknat av stigande icke-proteinkväve, är en noggrann omvärdering av behandlingen nödvändig. Avslutande av diuretikabehandlingen bör övervägas (se avsnitt 4.3).

Elektrolytrubbningar

Som för alla patienter som diuretikabehandlas ska serumelektrolyter bestämmas periodiskt med lämpliga intervaller. Tiazider inklusive hydroklortiazid kan orsaka vätske- eller elektrolytobalans (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med ramipril minska diuretikainducerad hypokalemi. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, hos patienter med snabb diures, hos patienter som får otillräckligt med elektrolyter samt hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5). Den första mätningen av plasmakalium bör göras under den första behandlingsveckan. Vid låga kaliumnivåer ska dessa korrigeras.

Hyponatremi genom utspädning kan förekomma. Minskning av natriumnivåer kan initialt vara asymtomatisk och regelbundna provtagningar är essentiella. Prov bör tas oftare hos äldre patienter och patienter med cirros. Tiazider har visats öka urinutsöndringen av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi.

Elektrolytmonitorering: hyperkalemi

Hyperkalemi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ACE-hämmare inklusive Cardace comp. De som riskerar att utveckla hyperkalemi är patienter med nedsatt njurfunktion, hög ålder (> 70 år), okontrollerad diabetes mellitus, eller patienter som använder kaliumsalter, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium, samt tillstånd såsom dehydrering, akut dekompenenserad hjärtsvikt eller metabol acidosis. Om samtidig behandling med ovan nämnda substanser bedöms lämplig, rekommenderas regelbundna mätningar av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Elektrolytmonitorering: hyponatremi

Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH) och efterföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlas med ramipril. Det rekommenderas att serumnatriumnivåerna kontrolleras regelbundet hos äldre och patienter med risk för hyponatremi.

Hepatisk encefalopati

Elektrolytrubbningar orsakade av diuretikabehandling inklusive hydroklortiazid kan orsaka hepatisk encefalopati hos patienter med leversjukdom. Behandling bör omedelbart upphöra om hepatisk encefalopati inträffar.

Hyperkalcemi

Hydroklortiazid stimulerar renal kalciumreabsorption och kan orsaka hyperkalcemi. Det kan påverka bestämningen av bisköldkörtelhormon.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som har behandlats med ACE-hämmare inklusive ramipril (se avsnitt 4.8). Risken för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) kan öka hos patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan orsaka angioödem såsom mTOR (mammalian target of rapamycin) hämmare (t.ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin eller neprilysin (NEP)-hämmare (såsom racekadotril). Samtidig användning av ramipril och sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Om angioödem inträffar ska behandlingen med Cardace comp avbrytas. Akut behandling ska påbörjas omedelbart. Patienten bör läggas in på sjukhus för observation under minst 12–24 timmar till dess att symtomen helt har försvunnit.

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare inklusive Cardace comp (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade magsmärter (med eller utan illamående eller kräkningar). Symtomen på intestinalt angioödem avklingade efter utsättande av ACE-hämmaren.

Anafylaktiska reaktioner vid hyposensibilisering

Sannolikheten för och svårighetsgraden av anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner på insektsgift

och andra allergener ökar vid samtidig behandling med ACE-hämmare. Ett tillfälligt utsättande av Cardace comp innan hyposensibilisering bör övervägas.

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Cardace comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos har setts i sällsynta fall, även benmärgsdepression har rapporterats. Kontroll av leukocytstatus rekommenderas för att upptäcka möjlig leukopeni. Mer täta kontroller rekommenderas i den initiala fasen av behandlingen samt hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med samtidig bindvävssjukdom (t.ex. SLE eller skleroderma) och patienter som behandlas med andra läkemedel som kan orsaka förändringar i blodbildningen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Choroidal effusion, akut myopi och trångvinkelglaukom

Sulfonamiden hydroklortiazid kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion med synfältsdefekt, en akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut debut av nedsatt synskärpa eller ögonsmärta och inträffar vanligtvis inom timmar eller veckor efter påbörjan av behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till beständig synnedsättning. Den första åtgärden är att sätta ut hydroklortiazid så fort som möjligt. Omgående medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan innefatta tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

Etniska skillnader

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Liksom andra ACE-hämmare kan ramipril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens för hypertension med låga reninnivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Idrottare

Hydroklortiazid kan ge ett positivt analytiskt utfall i dopingtest.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Hos diabetespatienter kan dosjustering av insulin eller perorala antidiabetika behövas. Latent diabetes mellitus kan bli etablerad under tiazidbehandling.

Ökning av kolesterol- och triglyceridnivåer har associerats med tiaziddiuretikabehandling.

Hyperurikemi kan förekomma eller akut gikt kan utlösas hos vissa patienter som får tiazidbehandling.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr, ihållande och försvinner efter avslutande av behandling. Hosta som uppkommit på grund av användning av ACE-hämmare skall tas i beaktande som en differentialdiagnos vid hosta.

Övrigt

Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos patienter med eller utan allergi eller bronkialastma i anamnesen. Risken för ett skov eller aktivering av SLE har rapporterats.

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.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådaskas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas, och en histologisk undersökning av eventuella biopsier ska omedelbart utföras. Användningen av HCTZ kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

Natriuminnehållet

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Kontraindicerade kombinationer

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

Extrakorporeala behandlingar som leder till kontakt av blod med negativt laddade ytor såsom högpermeabla dialysmembran eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitril) och LDL-afäres med dextransulfat pga ökad risk för allvarliga anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling är nödvändig, bör möjligheten till annan typ av dialysmembran eller annan klass av antihypertensiv behandling tas i beaktande.

Försiktighet vid samtidigt intag

Kaliumsalter, heparin, kaliumsparande diuretika och andra aktiva substanser som ökar plasmakalium (inklusive angiotensin II-hämmare, trimetoprim och i fast doskombination med sulfametoxazol, takrolimus, ciklosporin): Hyperkalemi kan uppträda, därför krävs noggrann kontroll av serumkalium.

Antihypertensiva läkemedel (t.ex. diuretika) och andra substanser med blodtryckssänkande potential (t.ex. nitrater, tricykliska antidepressiva, anestetika, akut alkoholintag, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Förstärkning av risk för hypotension kan förväntas (se avsnitt 4.2 avseende diuretika).

Sympatomimetiska vasopressorer och andra substanser (epinefrin) som kan reducera den

antihypertensiva effekten av ramipril: Blodtryckskontroll rekommenderas. Dessutom kan effekten av sympatomimetiska vasopressorer försvagas av hydroklortiazid.

Allopurinol, immunsuppressiva läkemedel, kortikosteroider, prokainamid, cytostatika och andra substanser som kan ändra antalet blodceller: Ökad sannolikhet för hematologiska reaktioner (se avsnitt 4.4).

Litiumsalter: ACE-hämmare kan minska utsöndringen av litium, vilket kan leda till litiumtoxicitet. Litiumnivåer måste kontrolleras. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade risken för litiumtoxicitet som ACE-hämmare medför. Kombinationen av ramipril och hydroklortiazid med litium rekommenderas därför inte.

Antidiabetesmedel inklusive insulin: Hypoglykemiska reaktioner kan inträffa. Hydroklortiazid kan försvaga effekten av antidiabetika. Särskilt noggrann blodglukoskontroll rekommenderas därför i den initiala fasen av samtidig administrering.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och acetylsalicylsyra: En minskad antihypertensiv effekt av Cardace comp kan förväntas. Samtidig behandling med ACE-hämmare och NSAID kan även leda till ökad risk för nedsatt njurfunktion och ökning av kalemie.

Orala antikoagulantia: Antikoagulantiaeffekten kan minska på grund av samtidig behandling med hydroklortiazid.

Kortikosteroider, ACTH, amfotericin B, karbenoxolon, stora mängder lakrits, laxativa (vid långvarig användning), samt andra kaliuretiska eller plasmakaliumminsande substanser: ökad risk för hypokalemi.

Digitalisberedningar, aktiva substanser som förlänger QT-intervallet samt antiarytmika: Deras proarytmiska toxicitet kan öka eller deras antiarytmiska effekt kan minska vid elektrolytstörningar (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi).

Metyldopa: Möjlig haemolys.

Kolestyramin eller andra enteriskt administrerade jonbytare: minskad absorption av hydroklortiazid. Sulfonamiddiuretika ska tas minst 1 timme före eller 4–6 timmar efter dessa läkemedel.

Muskelrelaxantia av curare-typ: möjlig intensifiering och förlängning av den muskelrelaxerande effekten.

Kalciumsalter och läkemedel som ökar plasmakalcium: Ökning av serumkalciumkoncentration kan förväntas vid samtidig behandling med hydroklortiazid, därför krävs noggrann monitorering av serumkalcium.

Karbamazepin: risk för hyponatremi på grund av additiva effekter med hydroklortiazid.

Kontrastmedia innehållande jod: i händelse av dehydrering inducerad av diuretika inklusive hydroklortiazid föreligger en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid användning av höga doser kontrastmedia innehållande jod.

Penicillin: hydroklortiazid utsöndras i distala tubuli och minskar utsöndringen av penicillin.

Kinin: hydroklortiazid minskar utsöndringen av kinin.

Heparin: Ökning av kaliumkoncentration i serum kan ske.

mTOR-hämmare eller vildagliptin: En ökad risk för angioödem är möjlig hos patienter som samtidigt tar läkemedel såsom mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus, everolimus, sirolimus) eller

vildagliptin. Försiktighet bör iaktas när behandling inleds (se avsnitt 4.4).

Neprilysin (NEP)-hämmare: En ökad risk för angioödem har rapporterats vid samtidig användning av ACE-hämmare och NEP-hämmare (neutral endopeptidashämmare) såsom racekadotril (se avsnitt 4.4).

Sakubitril/valsartan: Samtidig användning av ACE-hämmare och sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom det ökar risken för angioödem.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cardace comp rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4) och är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare /Angiotensin II-receptorblockerare (AIIRA) under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter"). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni, oliguri och hyperkalemi (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Långvarig exponering av hydroklortiazid under den tredje trimestern av graviditet kan orsaka fetoplacental ischemi och risk för tillväxthämning. Dessutom har sällsynta fall av hypoglykemi och trombocytopeni rapporterats hos neonatala barn där exponering skett nära förlossningen. Hydroklortiazid kan minska plasmavolyum liksom uteroplacental blodflöde.

Amning

Cardace comp är kontraindicerat vid amning.

Ramipril och hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölken i sådan mängd att inverkan på det ammade barnet är sannolik vid administrering av terapeutiska doser av ramipril och hydroklortiazid till ammande kvinnor. Tillräcklig information saknas angående användning av ramipril vid amning och alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil vid amning är att föredra, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn. Hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjolk.

Användning av tiazider hos mödrar som ammar har associerats med en minskning eller till och med hämning av laktation. Överkänslighet mot sulfonamidderiverade aktiva substanser, hypokalemi och kärnikterus kan uppstå. På grund av risken för allvarliga reaktioner hos ammande barn från båda aktiva substanser, ska ett beslut tas huruvida amning eller behandling ska avbrytas, med hänsyn taget till behandlingens vikt för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar (t.ex. tecken på blodtrycksfall såsom yrsel) kan försämra koncentrations- och reaktionsförmågan och utgör därmed en risk i situationer där dessa förmågor är särskilt viktiga (t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner).

Detta kan inträffa särskilt i början av behandlingen, eller när byte sker från andra beredningar. Efter den första dosen eller påföljande dosökning är det inte tillrådligt att köra bil eller hantera maskiner på flera timmar.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för ramipril/hydroklortiazid inkluderar biverkningar relaterade till hypotension och/eller vätskebrist på grund av ökad diures. Den aktiva substansen ramipril kan inducera ihållande rethosta, medan den aktiva substansen hydroklortiazid kan leda till försämring av glukos-, lipid-, och urinsyrametabolismen. De två aktiva substanserna har motsatt effekt på plasmakalium. Allvarliga biverkningar inkluderar angioödem eller anafylaktisk reaktion, nedsatt njur- eller leverfunktion, pankreatit, svåra hudreaktioner och neutropeni/agranulocytos.

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande system:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$): vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)</u>				Icke-melanom hudcancer* (basalcellscancer och skivepitelcancer) *Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).
<u>Blodet och lymfsystemet</u>		Minskat antal vita blodkroppar, minskat antal röda blodkroppar, minskat hemoglobin, hemolytisk anemi, minskat antal blodplättar		Benmärgsdepression, neutropeni inklusive agranulocytos, pancytopeni, eosinofili, hemokoncentration i samband med vätskebrist
<u>Immunsystemet</u>				Anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner på antingen ramipril eller anafylaktisk reaktion på hydroklortiazid, ökning i antinukleära antikroppar
<u>Endokrina systemet</u>				Syndrom av inadekvat ADH-sekretion (SIADH)

<u>Metabolism och nutrition</u>	Okontrollerad diabetes mellitus, minskad glukostolerans, ökat blodglukos, ökad urinsyra i blodet, försämrad gikt, ökat kolesterol och/eller triglycerider p.g.a. hydroklortiazid	Anorexi, minskad aptit Minskat blodkalium, törst p.g.a. hydroklortiazid	Ökat blodkalium p.g.a. ramipril	Minskat blodnatrium Glykosuri, metabol alkalos, hypokloremi, hypomagnesemi, hyperkalcemi, dehydrering p.g.a. hydroklortiazid
<u>Psykiska störningar</u>		Nedstämdhet, apati, oro, nervositet, sömnstörningar inklusive somnolens		Förvirring, rastlöshet, uppmärksamhetsstörning
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Huvudvärk, yrsel	Svindel, parestesi, tremor, balansstörning, brännande känsla, dysgeusi, ageusi		Cerebral ischemi inklusive ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack, försämring av psykomotorisk förmåga, parosmi
<u>Ögon</u>		Visuella störningar inklusive dimsyn, konjunktivit		Xantopsi, minskat tårflöde, choroidal effusion, sekundär akut trångvinkelglaukom och/eller akut myopi p.g.a. hydroklortiazid
<u>Öron och balansorgan</u>		Tinnitus		Försämrad hörsel
<u>Hjärtat</u>		Myokardisk ischemi inklusive angina pectoris, takykardi, arytm, palpitationer, perifert ödem		Hjärtinfarkt
<u>Blodkärl</u>		Hypotension, ortostatiskt blodtrycksfall, synkope, rodnad		Trombos relaterat till svår vätskebrist, vaskulär stenosis, hypoperfusion, Raynauds fenomen, vaskulit
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>	Rethosta, bronkit	Sinuit, dyspné, täppt näsa	Akut andnödssyndrom (ARDS) (se avsnitt 4.4)	Bronkospasm inklusive försämrad astma. Allergisk alveolit, icke kardiogent pulmonärt ödem p.g.a. hydroklortiazid

<u>Mag-tarmkanalen</u>		Gastrointestinal inflammation, matsmältningsbesvär, bukobehag, dyspepsi, gastrit, illamående, förstoppning. Gingivit p.g.a. hydroklortiazid	Kräkningar, aftös stomatit, glossit, diarré, övre magsmärta, muntorrhet	Pankreatit (mycket sällsynta fall av dödlig utgång har rapporterats med ACE-hämmare), ökade pankreaszymer, angioödem i tunntarmen. Sialoadenit p.g.a. hydroklortiazid
<u>Lever och gallvägar</u>		Kolestatisk eller cytolytisk hepatit (fatal utgång har varit mycket sällsynt), ökning av leverzymer och/eller konjugerat bilirubin Kolecystit med gallsten p.g.a. hydroklortiazid		Akut leversvikt, kolestatisk gulsot, hepatocellulär skada
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Angioödem; i mycket sällsynta fall kan obstruktion i luftvägarna p.g.a. angioödem få en dödlig utgång, psoriasiform dermatit, hyperhidros, utslag, särskilt makulopapulära, pruritus, alopeci		Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, pemfigus, förvärrad psoriasis, exfoliativ dermatit, ljuskänslighetsreaktion, onkolys, pemfigoida eller lichenoida exantem och enantem, urtikaria SLE p.g.a. hydroklortiazid
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>		Myalgi		Artralgi, muskelspamer Muskulär svaghet, muskuloskeletal stelhet, tetani p.g.a. hydroklortiazid
<u>Njurar och urinvägar</u>		Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt, ökad urinproduktion, ökning av blodurea och blodkreatinin		Förvärring av tidigare proteinuri Interstitiell nefrit p.g.a. hydroklortiazid
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>		Övergående erektil impotens		Minskat libido, gynekomasti

<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Trötthet, orkeslöshet	Bröstmärta, pyrexia		
--	-----------------------	---------------------	--	--

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom associerade med överdosering av ACE-hämmare kan innefatta kraftig perifer vasodilatation (med uttalad hypotension, chock), bradykardi, störningar i elektrolytbalansen, njursvikt, hjärtarytmi, medvetandenedsättning inklusive koma, cerebrala konvulsioner, pares samt paralytisk ileus.

Hos predisponerade patienter (t.ex. prostatahyperplasi) kan hydroklortiazid inducera akut urinretention.

Behandling

Patienten bör monitoreras noggrant och behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Föreslagna åtgärder inkluderar primär avgiftning (magsköljning, administrering av adsorberande medel) och åtgärder för att återställa hemodynamisk stabilitet, inkluderande administrering av alfa1-adrenerga agonister eller angiotensin-II (angiotensinamid). Ramiprilat, den aktiva metaboliten av ramipril, extraheras mycket lite från blodet via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och diuretika, ramipril och diuretika, ATC kod: C09BA05

Verkningsmekanism

Ramipril

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av prodrugen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonym: angiotensin-converting enzyme; kininas II). I plasma och vävnad katalyserar det här enzymet omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktor-substansen angiotensin II, liksom det katalyserar nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin. Minskad angiotensin II-bildning och hämning av bradykinin nedbrytning leder till vasodilatering.

Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron, orsakar ramiprilat en minskning av aldosteronsekretion. Det genomsnittliga svaret på monoterapi med ACE-hämmare var lägre hos svarta (afrokaribiska) hypertensiva patienter (vanligtvis en hypertensiv population med lågt renin) än hos icke svarta patienter.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av

tiaziddiuretika är inte fullständigt kända. De hämmar reabsorptionen av natrium och klorid i distala tubuli. Den ökade utsöndringen av dessa joner åtföljs av en ökning av urinmängd (på grund av osmotisk bindning av vatten). Kalium- och magnesiumutsöndringen är ökad, urinsyrautsöndringen är minskad. Möjliga mekanismer för den antihypertensiva effekten av hydroklortiazid kan vara: den modifierade natriumbalansen, minskningen av extracellulärt vatten och plasmavolym, en förändring av vaskulärt motstånd i njurarna liksom en minskad känslighet för noradrenalin och angiotensin II.

Farmakodynamiska effekter

Ramipril

Administrering av ramipril minskar betydligt det perifera kärlmotståndet. Generellt är det inte några större förändringar av det renala plasmaflödet eller glomerulär filtrationshastighet. Administrering av ramipril till hypertoner medför en blodtryckssänkning i liggande och stående ställning utan en kompensatorisk ökning av hjärtfrekvensen. Hos de flesta patienter ses den blodtryckssänkande effekten av en engångsdos inom 1–2 timmar efter oral administrering. Maximal effekt av en engångsdos erhålls vanligtvis efter 3–6 timmar efter oral administrering. Durationen av den antihypertensiva effekten av en engångsdos är vanligtvis 24 timmar.

Den maximala antihypertensiva effekten av ramipril vid fortsatt behandling visar sig oftast efter 3 till 4 veckor. Det har visats att den antihypertensiva effekten bibehålls under långtidsterapi som varar i 2 år.

Åbrupt utsättande av ramipril orsakar inte en snabb och häftig ökning av blodtrycket.

Hydroklortiazid

Med hydroklortiazid börjar diuresen inom 2 timmar och maximal effekt uppnås efter ca 4 timmar, medan effekten består i ca 6–12 timmar.

Den antihypertensiva effekten sätter in efter 3–4 dagar och kan vara upp till en vecka efter att behandlingen avbrutits.

Den blodtryckssänkande effekten åtföljs av en mindre ökning av filtrationsfraktion, renalt vaskulärt motstånd samt plasmareninaktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Samtidig administrering av ramipril-hydroklortiazid

I kliniska studier ledde kombinationen till större reduktioner i blodtryck än när någon av produkterna administrerades ensamt. Samtidig administrering av ramipril och hydroklortiazid tenderar att motverka kaliumförlusten som vanligtvis associeras med dessa diuretika, troligtvis genom blockad av renin-angiotensin-aldosteron systemet. Kombination av en ACE-hämmare med ett tiaziddiuretikum ger en synergistisk effekt och minskar också risken för hypokalemi som diuretika ensamt framkallar.

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 biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Icke-melanom hudcancer:

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dosrespons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dosresponsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning ($\sim 25\,000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ramipril

Absorption

Ramipril absorberas snabbt från mag-tarmkanalen efter oral administrering; maximala plasmakoncentrationer av ramipril nås inom en timme. Baserat på urinmätning absorberas minst 56 % och absorptionen i mag-tarmkanalen påverkas inte signifikant av föda. Biotillgängligheten av den aktiva metaboliten ramiprilat efter oral administrering av 2,5 mg respektive 5 mg ramipril är 45 %. Maximala plasmakoncentrationer av ramiprilat, ramiprils enda aktiva metabolit, nås inom 2–4 timmar efter intag av ramipril. Vid dosering en gång dagligen med vanliga doser av ramipril nås steady state-koncentrationer av ramiprilat i plasma ungefär på den fjärde behandlingsdagen.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för ramipril är ungefär 73 % och för ramiprilat ungefär 56 %.

Metabolism

Ramipril metaboliseras nästan fullständigt till ramiprilat, och till diketopiperazin-ester, diketopiperazin-syra, samt glukuroniderna av ramipril och ramiprilat.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. Plasmakoncentrationer av ramiprilat minskar polyfasiskt. På grund av dess potenta, mättnadsbara bindning till ACE och långsamma dissociation från enzymet, uppvisar ramiprilat en förlängd terminal eliminationsfas vid väldigt låga plasmakoncentrationer.

Efter multipla doser ramipril administrerade en gång dagligen 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. Den här skillnaden beror på enzymets mättnadsbara kapacitet att binda ramiprilat. En oral engångsdos ramipril gav en odetekterbar nivå ramipril och dess metabolit i bröstmjölk. Effekten av multipla doser är dock inte känd.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av ramiprilat är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt ramiprilatclearance är proportionellt relaterat till kreatininclearance. Detta ger en ökning av plasmakoncentrationen av ramiprilat, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med nedsatt leverfunktion var metaboliseringen av ramipril till ramiprilat

förlångsammad, på grund av minskad aktivitet hos leveresteraser, och plasmanivåerna av ramipril hos dessa patienter var ökade. Maximala koncentrationer av ramiprilat hos dessa patienter skiljer sig dock inte från de som ses hos patienter med normal leverfunktion.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter oral administrering absorberas ca 70 % av hydroklortiazid från magtarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer av hydroklortiazid nås inom 1,5 till 5 timmar.

Distribution

Hydroklortiazids plasmaproteinbindning är 40 %.

Metabolism

Hydroklortiazid genomgår försumbar hepatisk metabolism.

Eliminering

Hydroklortiazid elimineras nästan fullständigt (> 95 %) i oförändrad form genom njurarna; 50 till 70 % av en oral engångsdos elimineras inom 24 timmar. Eliminationshalveringstiden är 5–6 timmar.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Renal utsöndring av hydroklortiazid är minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion, och renalt hydroklortiazidclearance är proportionellt relaterat till kreatininclearance. Detta leder till förhöjda plasmakoncentrationer av hydroklortiazid, vilka minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter med levercirros är inte farmakokinetiken av hydroklortiazid signifikant förändrad. Hydroklortiazids farmakokinetik har inte studerats hos patienter med hjärtsvikt.

Ramipril och hydroklortiazid

Samtidig administrering av ramipril och hydroklortiazid påverkar inte deras biotillgänglighet. Kombinationsprodukten kan anses bioekvivalent med produkter som innehåller de individuella komponenterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombination av ramipril och hydroklortiazid

Hos råttor och möss har kombinationen av ramipril och hydroklortiazid ingen akut toxisk aktivitet upp till 10 000 mg/kg. Studier med upprepad administrering till råttor och apor påvisade endast störningar i elektrolytbalansen.

Inga mutagenicitets- eller carcinogenicitetsstudier har utförts på kombinationen.

Reproduktionsstudier på råttor och kaniner visade att kombinationen är något mer toxisk än någon av de enskilda komponenterna men ingen av studierna påvisade teratogen effekt hos kombinationen.

Ramipril

Omfattande mutagenicitetsstudier med flera olika testsystem tyder inte på att ramipril har mutagena eller genotoxiska egenskaper.

Långtidsstudier på råttor och mus tyder inte på några onkogen effekt.

Oxyfila celler och oxyfil cellulär hyperplasi i njurkanaler hos råttor anses vara svar på funktionella variationer och morfologiska förändringar, inte neoplastiskt eller preneoplastiskt svar.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid var inte genotoxiskt *in vitro* i Ames-test (mutagenitetstest) med *Salmonella typhimurium*-stammarna TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 och TA 1538 och i

kromosomavvikelsestest på ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) eller *in vivo* i test på kromosomer från germinalceller från mus, kromosomer från benmärg från kinesisk hamster och på könsbunden

recessivt nedärvd letal gen från *Drosophila*. Positiva testresultat erhöles endast i *in vitro*-test avseende systerkromatidutbytet (klastogenicitet) i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) och i test på lymfoceller från mus (mutagenicitet) vid hydroklortiazidkoncentrationer från 43 till 1 300 µg/ml, och i icke-disjunktionstest på *Aspergillus nidulans* vid ospecificerad koncentration. Tvååriga utfodringsstudier som utfördes på möss och råttor i Förenta staternas nationella toxikologiska program (US National Toxicology Program (NTP)) visade ingen evidens på karcinogen potential för hydroklortiazid hos honmöss (vid doser på upp till cirka 600 mg/kg/dag) eller hos han- och honråttor (vid doser på upp till cirka 100 mg/kg/dag). NTP hittade dock tvetydig evidens på hepatokarcinogenicitet hos hanmöss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Pregelatiniserad majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 98, 99, 100, 300 eller 320 tabletter i PVC/Alu blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11541

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.8.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 31.3.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.09.2023