

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Unimax mite 2,5 mg/2,5 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin tabletti sisältää 2,5 mg felodipiinia ja 2,5 mg ramipriilia.

Kukin tabletti sisältää 52 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Unimax mite -tabletit ovat aprikoosinvärisiä depottabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "H/OD" ja toisella "2,5".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito. Unimax mite -yhdistelmävalmiste on tarkoitettu käytettäväksi silloin, kun potilaan verenpaine ei normalisoidu felodipiinilla tai ramipriililla yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Käyttö aikuisille mukaan lukien vanhukset:

1 Unimax mite -depottabletti kerran vuorokaudessa. Enimmäisannos on kaksi Unimax mite -depottablettia kerran päivässä.

Käyttö potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta:

Katso kohdat 4.3 ja 4.4.

Käyttö potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ja potilaille, jotka jo käyttävät diureettia:

Katso kohdat 4.3 ja 4.4. Yksilöllistä annoksen säätöä yhdistelmävalmisteen sisältämällä lääkeaineilla suositellaan. Mikäli on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa siirtymistä yhdestä lääkeaineesta yhdistelmävalmisteseen voidaan myös harkita.

Käyttö lapsille:

Unimax miteä ei suositella lapsille, koska tiedot ovat riittämättömiä.

Läkkeenotto:

Unimax mite depottabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera. Tablettia ei saa jakaa, murskata eikä pureskella. Tabletit voidaan ottaa tyhjään mahaan tai kevyen, vähän rasvaa ja hiilihydraatteja sisältävän aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Unimax miteä ei tule käyttää:

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä felodipiinille (tai muille dihydropyridiineille), ramipriilille, muille ACE:n estäjille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle.

- potilaille, joilla on ollut angioedeema
- epävakaassa hemodynaamisessa tilassa: kardiovaskulaarinen sokki, hoitamaton sydämen vajaatoiminta, akuutti sydäninfarkti, epävakaata angina pectoris, aivohalvaus
- potilaille, joilla on II tai III asteen AV-katkos
- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma vähemmän kuin 20 ml/min) eikä dialyysipotilaille.
- raskauden aikana
- imetyksen aikana

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Angioedeema

Jos ACE:n estäjähoidon aikana ilmaantuu angioedeemaa, on lääkkeen käyttö lopetettava välittömästi. Angioedeemassa voivat kieli, nielu ja kurkunpää turvota niin että voidaan tarvita hätätoimenpiteitä.

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, nielun tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Ensiavuksi on annettava välittömästi ainakin 1:1000 adrenaliiniliuosta (0,3-0,5 ml) ihon alle tai 1 mg/ml adrenaliiniliuosta hitaasti laskimoon (huomioi laimennusohjeet) samalla tarkkaillen EKG:ia ja verenpainetta. Potilas viedään sairaalaan tarkkailtavaksi ja seurattavaksi vähintään 12-24 tunnin ajaksi. Potilas kotiutetaan vasta kun oireita ei enää ole.

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Potilailla esiintyi vatsakipua (johon saattoi liittyä pahoinvointia tai oksentelua); joissakin tapauksissa kasvojen angioedeemaa ei ollut esiintynyt aiemmin, ja C1-esteraasitasot olivat normaalit. Angioedeema diagnosoitiin vatsan tietokonekerroskuvauksella, ultraäänitutkimuksella tai leikkauksen yhteydessä. Suoliston angioedeeman oireet poistuivat, kun ACE:n estäjähoito lopetettiin. Suoliston angioedeema tulee muistaa erotusdiagnostisena vaihtoehtona ACE:n estäjähoidossa olevilla potilailla, joilla esiintyy vatsakipua.

Angioedeemaa on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjähoidon yhteydessä useammin mustaihaisilla kuin muilla potilailla.

Munuaisten toiminta

Munuaisten toimintaa tulee seurata etenkin ACE:n estäjälääkityksen ensimmäisten viikkojen aikana. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joiden reniini-angiotensiinijärjestelmä on aktivoitunut.

Vähän tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 20-60 ml/min) ja potilaat, jotka jo saavat diureettia: Katso vastaavien yksittäistä lääkeainetta sisältävien valmisteiden annossuositukset.

Hyperkalemia

Seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista on havaittu osalla potilaista, joita hoidetaan ACE:n estäjillä, mukaan lukien ramipriili. Hyperkalemian kehittymisen riski on munuaisten vajaatoimintaa tai diabetes mellitusta sairastavilla potilailla tai potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisävalmisteita tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita; tai potilailla jotka käyttävät seerumin kaliumtasoa nostavia muita lääkkeitä (esim. hepariinia). Jos yllä mainittujen aineiden käyttöä pidetään perusteltuna, seerumin kaliumtason säännöllistä seuranta suositellaan.

Proteinuria

Proteinuriaa saattaa esiintyä erityisesti potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, tai jotka saavat suhteellisen suurin annoksia ACE:n estäjiä.

Renovaskulaarinen hypertensio/munuaisvaltimoahtautuma

Vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt, jos potilaalla on renovaskulaarinen hypertensio ja molemminpuolinen tai toispuolinen munuaisvaltimoahtautuma ja hän saa ACE:n estäjää. Munuaisten toiminnan heikkeneminen voi näkyä vain pieninä muutoksina seerumin kreatiniinissa jopa niilläkin potilailla, joilla on vain toispuolinen munuaisvaltimoahtautuma.

Unimax miten käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaisten siirto, ei ole kokemuksia.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjiin on harvoin yhdistetty oireyhtymä joka alkaa kolestaattisella ikteruksella ja johtaa fulminanttiin maksanekroosiin ja (joskus) kuolemaan. Oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjää saavalle potilaalle kehittyy keltaisuutta tai maksaentsyymi-arvot nousevat huomattavasti on ACE:n estäjähoito lopetettava ja potilaan terveydentilaa seurattava asianmukaisesti.

Vähän tai kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta

Katso vastaavien yksittäistä lääkeainetta sisältävien valmisteiden annossuositukset.

Leikkaus/anestesia

Hypotensiota voi esiintyä tilanteissa, jossa potilas joutuu suureen leikkaukseen tai potilailla, joita hoidetaan verenpainetta laskevilla anesteeteilla. Jos hypotensiota ilmenee, voidaan tilanne korjata nesteytyksellä.

Aorttastenoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

Varovaisuutta tulee noudattaa ACE:n estäjien käytössä potilaille, joilla on hemodynaamisesti merkittävä vasemman kammion sisään- tai ulosvirtauksen häiriö (esim. mitraaliläpän tai aortan stenoosi, obstruktiivinen kardiomyopatia). Hoidon alkuvaihe vaatii lääketieteellistä valvontaa.

Oireellinen hypotensio

Alkuannoksen jälkeen voi ilmetä oireellista hypotensiota etenkin potilaille, joilla on sydämen vajaatoimintaa, (johon voi liittyä munuaisten vajaatoimintaa,) ja joita hoidetaan suurilla loop-diureettiannoksilla, tai joilla on hyponatremia tai heikentynyt munuaisten toiminta. Siksi tällaisille potilaille tulee antaa Unimax miteä vain huolellisen harkinnan jälkeen, kun yksittäisten lääkeaineiden annokset on tarkasti säädetty. Unimax miteä tulee käyttää vain silloin, kun potilaan verenkierto on vakaa (katso kohta 4.3). Hypertensiivisille potilaille, joilla ei ole sydämen eikä munuaisten vajaatoimintaa, voi tulla hypotensiota. Riski lisääntyy, jos potilaan veritilavuus on vähentynyt diureettihoidon, suolavajauksen, ripulin tai oksentelun vuoksi.

Potilaita, joilla liian voimakkaaseen verenpaineen alenemiseen liittyy erityinen vaara (esim. iskeeminen sydänsairaus tai aivoverenkierron sairaus), tulee hoitaa erillisillä ramipriili- ja felodipiini-valmisteilla. Jos verenpaine saadaan tyydyttävästi ja vakaasti hallintaan ramipriili- ja felodipiiniannoksilla, jotka ovat Unimax tai Unimax mite -valmisteissa, voi potilaalle antaa näitä yhdistelmiä. Joissakin tapauksissa felodipiini voi aiheuttaa hypotensiota, johon liittyy takykardia. Tämä voi pahentaa angina pectorista.

Neutropenia/agranulosytoosi

Unimax mite voi aiheuttaa agranulosytoosia ja neutropeniaa. Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt myös muiden ACE:n estäjien käytön yhteydessä, harvoin muuten terveillä potilailla, mutta muita useammin potilailla, joilla on jonkin asteinen munuaisten vajaatoiminta etenkin sidekudostautiin liittyvissä verisuonitaudeissa (esim. systeeminen lupus erythematosus, skleroderma) tai hoito immunosuppressiivisillä lääkeaineilla. Valkosolujen määrää on tarkkailtava etenkin jos potilaalla on sidekudostautiin liittyvä verisuonitauti erityisesti silloin, kun siihen yhdistyy munuaisten vajaatoiminta. Neutropenia ja agranulosytoosi häviävät, kun ACE:n estäjähoito lopetetaan. Jos oireita kuten kuume, imusolmukkeiden turpoaminen ja/tai nielutulehdus ilmaantuu Unimax/Unimax mite -hoidon aikana, on potilaan heti otettava yhteys lääkäriin valkoisen veren kuvan tutkimista varten.

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä saattaa esiintyä kuivaa yskää, joka häviää kun hoito lopetetaan.

ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden samanaikainen käyttö

ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini ja tabletit) *samanaikainen käyttö* voi johtaa lisääntyneeseen hypoglykemiseen vaikutukseen ja hypoglykemiaan. Tämä vaikutus on voimakkaimmillaan hoidon alussa sekä potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Felodipiini metaboloituu CYP3A4:n kautta. Yhteiskäyttöä mahdollisten voimakkaiden CYP3A4:n inhibiittoreiden tai induosorien kanssa olisi siksi vältettävä. Tästä syystä greippimehun juontia Unimax mite -valmisteen kanssa olisi myös vältettävä (ks. kohta 4.5).

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

LDL-afereesi

ACE:n estäjien käyttö sellaisten ekstrakorpporaalisten hoitojen yhteydessä, joissa veri joutuu kosketuksiin negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa on vältettävä, sillä nämä voivat aiheuttaa vakavan anafylaktoidisen reaktion. Tällaisia hoitoja ovat mm. dialyysi ja hemofiltratio käytettäessä tiettyjä hyvin läpäiseviä (esim. polyakrylonitriili) kalvoja sekä dekstraanisulfaatti-LDL-afereesi.

Siedätyshoito

Kuten muutkin ACE:n estäjät, tämä lääkevalmiste lisää todennäköisyyttä anafylaktisille ja anafylaktoidisille reaktioille mehiläis-/ampiaismyrkyä vastaan.

Etniset erot

Kuten muidenkin ACE:n estäjien osalta on todettu, on ramipriilin verenpainetta laskeva teho selvästi huonompi mustaihosisissa kuin muissa potilaissa. Mahdollinen syy tähän on, että matalaa reniinipitoisuutta esiintyy useammin mustaihoisten verenpainepotilaiden ryhmässä kuin muissa ryhmissä.

Lapset, potilaat joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min ja dialyysipotilaat

Kokemuksia käytöstä ei ole, joten näille potilasryhmille ei tule antaa Unimax miteä.

Laktoosi

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Käyttöä yhdessä seuraavien aineiden kanssa ei suositella

Kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit: Seerumin kaliumpitoisuus voi kohota. Samanaikainen käyttö kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi) tai kaliumsuolojen kanssa vaatii tarkkaa seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa.

Felodipiini on CYP3A4:n substraatti. Sellaisilla lääkkeillä, jotka indusoivat tai estävät CYP3A4-entsyymiä, on suuri vaikutus felodipiinikonsentraatioihin plasmassa.

Sytokromi P450 3A4:n induktion kautta felodipiinin metaboliaa lisääviin lääkkeisiin kuuluvat karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja rifampisiini sekä mäkikuisma (*Hypericum perforatum*). Felodipiinin ja karbamatsepiinin, fenytoiinin tai fenobarbitaalin samanaikaisen käytön yhteydessä felodipiinin AUC laski 93 %, C_{\max} puolestaan 82 %. Mäkikuismalla oletetaan olevan vastaava vaikutus. Yhdistelmää CYP3A4-indusorien kanssa olisi vältettävä.

Sytokromi P450 3A4:n voimakkaita estäjiä ovat atsolisienilääkkeet, makrolidiantibiootit, telitromysiini sekä HIV:n hoidossa käytettävät proteaasineestäjät. Felodipiinin ja itrakonatsolin yhteiskäyttö johti felodipiinin C_{\max} -arvon kahdeksankertaiseen, ja AUC:n kuusinkertaiseen nousuun. Felodipiinin ja

erytromysiinin samanaikainen käyttö nosti felodipiinin C_{max} -arvoa ja AUC:tä noin 2,5-kertaisesti. Yhteiskäyttöä vahvojen CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa olisi vältettävä.

Greippimehu estää sytokromi P450 3A4:n toimintaa. Felodipiinin ja greippimehun samanaikainen käyttö suurensi felodipiinin C_{max} - ja AUC-arvot noin kaksinkertaisiksi. Tätä yhdistelmää olisi siksi vältettävä.

Varovaisuutta suositellaan seuraavien aineiden kanssa

Litium

ACE:n estäjät voivat vähentää litiumin eritystä ja johtaa litiummyrkytykseen, joten litiumpitoisuuksia tulee seurata.

Verenpainetta alentavat lääkkeet ja muut aineet, joilla on verenpainetta alentava ominaisuus (esim. nitraatit, psykoosilääkkeet, huumaavat aineet, anesteetit)

Unimax miten verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Allopurinoli, immunosuppressantit, kortikosteroidit, prokaiiniamidi, sytostaatit ja muut aineet, jotka voivat muuttaa verenkuva

Lisääntynyt hematologisten reaktioiden esiintyminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Ramipriilin tehon voidaan odottaa heikentyvän. Lisäksi samanaikainen ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö voi voimistaa munuaisten toiminnan huononemista ja seerumin kaliumpitoisuuden nousua.

Verisuonia supistavat sympatomimeetit

Nämä voivat vähentää Unimax miten verenpainetta laskevaa vaikutusta. Erityisen tarkkaa verenpaineen seurantaa suositellaan.

Insuliinit, metformiini, sulfonyyliureat

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden käyttö voi johtaa lisääntyneeseen hypoglykeemiseen vaikutukseen ja hypoglykemian riskiin varsinkin hoidon alussa.

Teofylliini

Samanaikainen felodipiinin ja suun kautta otettavan teofylliinin käyttö vähentää teofylliinin imeytymistä noin 20 %. Tämän kliininen merkitys lienee vähäinen.

Takrolimuusi

Felodipiini saattaa nostaa seerumin takrolimuusipitoisuutta. Yhteiskäytössä seerumin takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta muutettava mikäli tarpeen.

Hepariini

Seerumin kaliumpitoisuus voi nousta.

Suola

Lisääntynyt suolankäyttö voi heikentää Unimax miten verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Alkoholi

Lisääntynyt vasodilataatio. Unimax miten verenpainetta laskeva vaikutus voi lisääntyä.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaus on vasta-aihe Unimax miten käytölle (ks. kohta 4.3).

Kalsiuminestäjät voivat vähentää kohdun supistuksia synnytyksen aikana. Täysiaikaisen raskauden synnytyksen pitkittymistä ei ole todistettu. Sikiöllä voi esiintyä hypoksiaa, jos äiti on hypotensiivinen

ja kohdun verenvirtaus on alentunut verenkierron vasodilataatiosta johtuvan uudelleenjakautumisen vuoksi. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa kalsiuminestäjillä on ollut embryotoksisia ja/tai teratogeenisiä vaikutuksia, joista on seurannut erityisesti luurangon distaalisten osien epämuodostumia useilla lajeilla.

Raskauden aikana ei ole tehty hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ramipriililla. ACE:n estäjät läpäisevät istukan ja ne voivat aiheuttaa sikiön ja vastasyntyneen sairastuvuutta ja kuolleisuutta, kun raskauden aikana käytetään ACE:n estäjää.

Vastasyntyneen hypotensiota, munuaisten vajaatoimintaa, kasvojen ja kallon epämuodostumia ja/tai sikiökuolemia on todettu, kun ACE:n estäjiä on käytetty toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Lapsiveden niukkuutta on raportoitu heijastaen sikiön munuaisten toiminnan vähenemistä. Lapsiveden niukkuuteen on liittynyt myös raajojen kontraktuuria, kallon epämuodostumia, keuhkojen vajaakehittyneisyyttä ja sikiön kasvun hidastumista. Sikiön kasvun hidastumista, ennenaikaisia synnytyksiä, avointa valtimotiehyttä ja sikiökuolemia on raportoitu, mutta on epäselvää johtuvatko nämä ACE:n estäjistä vai äidin sairaudesta. Ei tiedetä vaikuttaako lääkkeen käyttö raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana haitallisesti sikiöön.

Imetys

Eläimillä ramipriili kulkeutuu emon maitoon. Tietoja ramipriilin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole. Felodipiini erittyy äidinmaitoon.

Unimax miten käytön aikana ei tule imettää (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin haittavaikutukset (esim. verenpaineen laskun oireet, kuten huimaus) voivat heikentää kykyä keskittyä ja reagoida ja siten aiheuttaa vaaraa näitä vaativissa tilanteissa autoa ajaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kappaleessa esiintyvien haittavaikutusten yleisyydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä felodipiinihoidon yhteydessä

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Yliherkkyysoireet
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				Hyperglykemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Impotenssi / seksuaaliset toimintahäiriöt	
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Huimaus, parestesia	Pyörtyminen	
<i>Sydän</i>		Takykardia, sydämentykytys		
<i>Verisuonisto</i>	Punoitus, ääreisosien turvotus			Leukosytoklastinen vaskuliitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Pahoinvointi, vatsakipu	Oksentelu	Ienten liikakasvu, ientulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>				Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Iho ja ihonalainen</i>		Ihottuma, kutina	Urtikaria	Valoyliherkkyysoireet,

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<i>kudos</i>				angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Nivelkipu, lihaskipu	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				Pollakisuria
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Väsytys		Kuume

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä ramipriilihoidon yhteydessä

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>		Eosinofilia	Valkosoluarvojen lasku (mukaan lukien neutropenia tai agranulosytoosi), punasoluarvojen lasku, hemoglobiinin lasku, trombosyytti-arvojen lasku		Luuytimen vajaatoiminta, pansytopenia, hemolyyttinen anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>					Anafylaktiset tai anafylaktisyyppiset reaktiot, tumavastaineiden kohoaminen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Veren kaliumpitoisuuden kohoaminen	Anoreksia, heikentynyt ruokahalu			Veren natriumpitoisuuden lasku
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt, myös uneliaisuus	Sekavuustila		Tarkkaavuushäiriöt
<i>Hermosto</i>	Päänsärky, huimaus	Heitehuimaus, parestesia, makuaistin häiriöt yai sen häviäminen	Vapina, tasapainohäiriöt		Aivoiskemia, mukaan lukien aivoinfarkti ja TIA-kohtaus, psykomotorisen suorituskyvyn heikkeneminen, poltteleva tunne , hajuharhat
<i>Silmät</i>		Näköhäiriöt, mukaan lukien näön hämärtyminen	Konjunktiviitti		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Kuulon heikkeneminen, tinnitus		
<i>Sydän</i>		Sydänlihaskemia, mukaan lukien angina pectoris tai			

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
		sydäninfarkti, takykardia, rytmihäiriöt, sydämentykytys, ääreisosien turvotus			
<i>Verisuonisto</i>	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio, pyörtyminen	Kuumotus	Verisuoni-ahtauma, hyperperfuusio, vaskuliitti		Raynaud'n oireyhtymä
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Kuiva ärsytysyskä, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, hengenahdistus	Bronkospasmi, mukaan lukien astman paheneminen, nenän tukkoisuus			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ruoansulatuskanavan tulehdus, ruoansulatushäiriöt, epämiellyttävä tunne vatsassa, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Haimatulehdus (ACE:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu yksittäisiä kuolemaan johtaneita tapauksia), haimaentsyymi-arvojen kohoaminen, ohutsuolen angioedeema, ylävatsakipu, mukaan lukien gastriitti, ummetus, suun kuivuus	Kielitulehdus		Haavainen suutulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>		Maksaentsyymien ja/tai konjugoidun bilirubiinin pitoisuuksien kohoaminen	Kolestaattinen ikterus, maksasoluvauriot		Akuutti maksan vajaatoiminta, kolestaattinen tai sytolyttinen maksatulehdus (yksittäisiä kuolemaan johtaneita tapauksia)
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Ihottuma, etenkin makulopapularinen	Angioedeema, johon liittyvä hengitysteiden ahtautuminen voi harvoissa tapauksissa johtaa kuolemaan, kutina, hyperhidroosi	Eksfoliativinen dermatiitti, urtikartia, kynsien irtoaminen	Valo-yliherkkyys reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, pemfigus, psoriaasin paheneminen, psoriaasityyppinen dermatiitti,

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
					pemfigoidi tai likenoidi eksanteema tai enanteema, hiustenlähtö
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskouristukset, lihaskipu	Nivelkipu			
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen lisääntyminen, aiemman proteinurian paheneminen, veren ureapitoisuuden kohoaminen, veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen			
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Ohimenevät erektiohäiriöt, libidon heikkeneminen			Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Rintakipu, väsymys	Kuume	Voimattomuus		

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus aiheuttaa liiallisen ääreisverisuonten laajenemisen ja vaikean hypotension, bradykardian, shokin, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja munuaisen vajaatoimintaa.

Hoito

Ensisijaisesti mahahuhtelu, adsorbenttien ja/tai natriumsulfaatin anto (jos mahdollista ensimmäisten 30 minuutin aikana). Hypotensiivisille potilaille annetaan suoneen nestettä (suolaliuos) ja tarvittaessa alfa 1-adrenergistä sympatomimeettia ja angiotensiini II:ta. Bradykardia ja laajat vagaaliset reaktiot tulee hoitaa atropiinilla.

Ei ole kokemuksia siitä nopeuttaako diureesi, virtsan pH:n muuttaminen, hemofiltratio tai dialyysi ramipriilin tai ramipriilaatin eliminaatiota. Jos kuitenkin harkitaan dialyysia tai hemofiltratiota, niin katso myös kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C09BB05

Sekä kalsiuminestäjä felodipiini että ACE:n estäjä ramipriili, alentavat verenpainetta laajentamalla ääreisverisuonia. Kalsiuminestäjät laajentavat valtimosuonia, kun taas ACE:n estäjät laajentavat sekä valtimo- että laskimosuonia. Verisuonien laajeneminen ja siten verenpaineen aleneminen voivat aiheuttaa sympaattisen hermoston ja reniini-angiotensiini-järjestelmän aktivoitumisen. ACE:n (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin) esto aiheuttaa plasman angiotensiini II:n vähenemisen.

Yhden Unimax mite-annoksen verenpainetta alentava teho alkaa 1-2 tunnissa. Suurin teho saavutetaan 2-4 viikossa ja se säilyy pitkäaikaishoidossa. Verenpaine pysyy alentuneena koko 24 tunnin antovälin. Tietoja lääkkeen vaikutuksesta sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole.

Felodipiini on verisuoniselektiivinen kalsiuminestäjä, joka laskee valtimoverenpainetta vähentämällä suoraan sileiden lihasten tonusta. Koska felodipiini vaikuttaa selektiivisesti pikkuvaltimoiden sileään lihaskudokseen, sillä ei hoitoannoksina ole suoraa vaikutusta sydämen supistusvireyteen eikä sähköiseen johtumiseen. Felodipiini alentaa munuaisten verisuonivastusta. Normaaliin glomerulaarisuodatuksen se ei vaikuta. Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, glomerulaarisuodatus voi lisääntyä. Felodipiinilla on lievä natriureettinen/diurettinen vaikutus eikä nesteretentiota esiinny.

Ramipriili on aihiolääke (prodrug), joka hydrolysoituu aktiiviseksi metaboliitiksi ramipriilaatiksi, joka on vahva ja pitkävaikutteinen ACE:n estäjä. Plasmassa ja kudoksissa ACE katalysoi sekä angiotensiini I:n muuttumista vasokonstriktiota aiheuttavaksi angiotensiini II:ksi että vasodilatoivan bradykiniinin hajoamista. ACE:n estäjän aiheuttama vasodilataatio alentaa verenpainetta vähentämällä sydämen esitäyttöä (preload) ja jälkikuormaa (afterload). Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramipriilaatti aiheuttaa aldosteronin erityksen laskun. Ramipriili laskee ääreisverisuonten valtimoiden vastusta ilman suuria muutoksia munuaisten plasmavirtauksessa tai glomerulaarisuodatuksessa. Hypertensiivisillä potilailla ramipriili alentaa verenpainetta maataessa ja seistessä ilman sykkeen kompensatorista tihenemistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavien aineiden ominaisuudet

Felodipiini (pitkävaikutteinen):

Hyväksikäytettävyys on noin 15 % eikä siihen vaikuta samanaikainen ruokailu. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 3-5 tunnissa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on yli 99 %. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (steady state) on 10 litraa/kg.

Felodipiinin eliminaatiovaiheen keskimääräinen puoliintumisaika on 25 tuntia ja vakaa tila saavutetaan 5 vuorokauden jälkeen. Merkittävää kumuloitumista pitkäaikaishoidossa ei tapahdu. Keskimääräinen puhdistuma on 1200 ml/min. Vanhuksilla felodipiinin pitoisuudet plasmassa ovat korkeammat johtuen vähentyneestä puhdistumasta. Ikä selittää kuitenkin vain osittain yksilöjen väliset vaihtelut plasmapitoisuudessa. Felodipiini metaboloituu maksassa eikä tunnetuilla metaboliiteilla ole verisuonia laajentavaa vaikutusta.

Noin 70 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja noin 10 % ulosteeseen. Alle 0,5 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Heikentynyt munuaisten toiminta ei vaikuta felodipiinin pitoisuuteen plasmassa.

Ramipriili:

Ramipriilaatin farmakokineettiset parametrit on laskettu laskimoon annetun ramipriiliannoksen jälkeen. Ramipriili metaboloituu maksassa. Aktiivisen ramipriilaatin lisäksi ei ole todettu muita aktiivisia metaboliitteja. Aktiivisen ramipriilaatin muodostuminen voi vähentyä potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Ramipriilaatin hyväksikäytettävyys on noin 28 % suun kautta otetun ramipriiliannoksen jälkeen. Intravenoosin 2,5 mg:n ramipriiliannoksen jälkeen noin 53 % annoksesta muuttuu ramipriilaatiksi. Korkein ramipriilaattipitoisuus seerumissa saavutetaan 2-4 tunnissa. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta imeytymiseen eikä hyväksikäytettyyteen. Proteiineihin sitoutuneena on noin 55 % ramipriilaatista.

Jakaantumistilavuus on noin 500 litraa. Toistetun päivittäisen 5-10 mg:n annoksen jälkeen puoliintumisaika on 13-17 tuntia. Vakaa tila saavutetaan noin 4 vuorokauden jälkeen. Munuaispuhdistuma on 70-100 ml/min ja kokonaispuhdistuma on noin 380 ml/min. Munuaisten vajaatoiminnassa ramipriilaatin eliminaatio hidastuu ja erittyminen virtsaan vähenee.

Yhdistelmävalmisteen ominaisuudet

Unimax mite -depottableteissa ramipriilin, ramipriilaatin ja felodipiinin farmakokinetiikka on samanlainen kuin valmisteilla, jotka yksinään sisältävät pitkävaikutteista felodipiinia tai ramipriilia. Felodipiini ei vaikuta ramipriilaatin aiheuttamaan ACE:n estoon. Yhdistelmävalmisteen tabletit katsotaan siten biologisesti samanarvoisiksi verrattuna erikseen annettuihin tabletteihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyt toksisuustutkimukset toistetuin annoksin yhdistelmävalmistetta eivät osoittaneet synergistisiä vaikutuksia.

Felodipiinista ja ramipriilista saatu konventionaalisiin genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksiin perustuva prekliininen tieto ei viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Felodipiini: Rotilla tehdyssä tutkimuksessa koskien hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymistä todettiin synnytyksen viivästymistä. Tämän katsottiin johtaneen vaikeisiin synnytyksiin/lisääntyneisiin sikiökuolemiin sekä varhaisiin postnataalsiin kuolemiin.

Kaneilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa todettiin annoksesta riippuvaa palautuvaa nisien suurentumista emolla ja annoksesta riippuvaa varpaiden epämuodostumista sikiöllä.

Ramipriili: Rotilla, kaneilla ja apinoilla tehdyt tutkimukset eivät paljastaneet teratogeenisiä ominaisuuksia. Päivittäiset ramipriiliannokset rotille tiineyden tai imetyksen aikana aiheuttivat pysyvää munuaisaltaan laajentumista jälkeläisille.

6.2 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksiopropyyliselluloosa
Hypromellosi
Rautaoksidgeja (E 172)
Laktoosi (vedetön)
Makrogoli 6000
Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Maissitärkkelys
Parafiini
Propyyliigallaatti
Natriumalumiinisilikaatti
Natriumstearyyliifumaraatti
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC- läpipainopakkaukset: 14, 15, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 10x49 ja 100 tablettia.

HDPE-purkki: 15, 30, 100 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca Oy
Itsehallintokuja 4
02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13249

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.1998 / 19.9.2002 / 9.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2011-12-20