

## 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 ramipriiliä 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 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 yhdistelmävalmiste 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 sovitaan 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 verenpainetason saavuttamiseksi; ramipriilin maksimiannos on 10 mg vuorokaudessa ja hydroklooritiatsidin 25 mg vuorokaudessa.

##### *Erityispotilasryhmät*

##### *Diurettihoitoa saaneet potilaat*

Diurettihoitoa 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 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Erityispotilasryhmät

- *Raskaus:* ACE:n estäjiä, kuten ramipriiliä, tai angiotensiinireseptorin salpaajia ei saa aloittaa raskauden aikana. Jos jatkuva ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpainelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvalliseksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjä/angiotensiinireseptorin salpaajahoito on lopettava välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito on 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 ensimmäistä kertaa annetaan samanaikaisesti ACE:n estäjä ja diureettia 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 neste- 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 hyperaldosteronismin 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 sovittava 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. Vaikuttavaa ainetta voi kertyä munuaisten vajaatoimintaa sairastavan potilaan elimistöön. Jos kehittyvä etenevä munuaisten vajaatoiminta, josta merkinä on ei-proteiinipitoisen tyypin lisääntyminen, on hoito arvioitava huolellisesti uudelleen ja harkittava diureettihoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.3).

### Elektrolyyttihäiriöt

Potilaan seerumin elektrolyyttejä on seurattava säännöllisesti sopivin aikaväleillä, kuten kenen tahansa diureettihoitoa saavan potilaan. Tiatsidit, mukaan lukien hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia). Vaikka tiatsididiureettien käyttö voi aiheuttaa hypokalemiaa, 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 asyptomaattista ja sen vuoksi säännöllinen kontrolli on tärkeää. Iäkkäitä ja kirroosipotilaita on seurattava muita potilaita tiheämmin. Tiatsidien tiedetään lisäävän magnesiumin erityystä virtsaan, josta voi seurata hypomagnesemiaa.

### Elektrolyyttien seuranta: Hyperkalemia

Hyperkalemiaa 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 lääkeaineita, jotka nostavat kaliumpitoisuutta plasmassa tai joilla on kuivumista, akuutti dekompensoitu sydämen vajaatoiminta tai metabolinen asidoosi. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden säännöllistä seuranta (ks. kohta 4.5).

### Elektrolyyttien seuranta: Hyponatremia

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) ja sen jälkeen ilmenevä 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 potilailla, 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 neprilyysiinin (NEP:n) estäjiä (kuten rasekadotriili). Ramipriilin

yhteiskäyttö sakubitrili/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 -valmisteeella (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.

#### Neutropenia/agranulosoosi

Neutropeniaa/agranulosoosia kuten myös trombosytopeniaa ja anemiaa on todettu harvoin ja myös luuydinsuppressiota on raportoitu. Verenkuvan 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 verenkuvaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooriatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka voi johtaa akuuttiin, ohimenevään myopiaan ja ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkähoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooriatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkohoitoa tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. 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 reniinipitoisuus.

#### Urheilu

Hydroklooriatsidi 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. Tiatsididiureettihoitoon on yhdistetty kolesterolin 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 erotusdiagnoosissa.

### 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-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisyytoimista (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-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

## **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-aiheiset 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). Ramipriilihoidon 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 asetyylisalisyylihappo*: 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 toksisuus voi kasvaa tai antiarytmisen vaikutus laskea, jos potilaalla on elektrolyyttihäiriöitä (kuten hypokalemiaa, hypomagneemiamia).

*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).

*Nepriylisiinin (NEP:n) estäjät:* ACE:n estäjien ja NEP:n estäjien (kuten rasekadotriilin) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu lisääntyneitä 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 estäjiä käyttävä nainen suunnittelee lapsen hankkimista, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin 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 tai 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 ja 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 trombositopeniasta on raportoitu, kun altistuminen on tapahtunut 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, hypokalemiaa 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 annoksen 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 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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>				Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä* (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)  *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).

<u>Veri ja imukudos</u>		Valkosolujen vähyys, punasolujen vähyys, matala hemoglobiini, hemolyyttinen anemia, verihiutaleiden vähyys		Luuydindepressio, neutropenia mukaan lukien agranulosytoosi, pansytopenia, eosinofilia, hemokonsentraatio nestevajauksen yhteydessä
<u>Immuuni-järjestelmä</u>				Anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot joko ramipriilille tai anafylaktiset reaktiot hydroklooritiatsidille, tumavasta-aineiden lisääntyminen
<u>Umpieritys</u>				Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Hydroklooritiatsidin aiheuttama diabeteksen hoitotasapainon huononeminen, vähentynyt sokerin sieto, verensokerin nousu, veren virtsahappopitoisuuden nousu, kihdin pakeneminen, veren kolesteroli- ja/tai triglyseridipitoisuuden nousu	Anoreksia, ruokahalun väheneminen Hydroklooritiatsidin aiheuttama veren kaliumpitoisuuden lasku, jano	Ramipriilin aiheuttama veren kaliumpitoisuuden nousu	Veren natriumpitoisuuden lasku Hydroklooritiatsidin aiheuttama glukoosivirtsaisuus, metabolinen alkaloosi, hypokloremia, hypomagnesemia, hyperkalsemia, dehydraatio
<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, kyynelerityksen väheneminen ja sekundaarinen akuutti ahdaskulmaglaukooma 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, punastelu		Tromboosi vaikean nestevajauksen yhteydessä, verisuonten ahtaumat, hypoperfuusio, Raynaud'in oireyhtymä, vaskuliitti
<u>Hengitys-elimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Kuiva ärsytysyskä, bronkiitti	Poskiontelotulehdus, hengenahdistus, nenän tukkoisuus		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 estäjistä 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 kudokset</u>		Angioedeema: hyvin harvoissa poikkeustapauksissa angioedeemasta johtuva hengitysteiden tukkeutuminen voi johtaa kuolemaan; psoriasiforminen dermatiitti, liikkahikoilu, 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 kreatiniinipitoisuuden 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>	Väsymys, voimattomuus	Rintakipu, kuume		

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, elektrolyytitasapainon häiriöt ja munuaisten vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöt, tajunnantason heikkeneminen mukaan lukien syvä tajuttomuus, aivoperäiset kouristukset, pareesi ja paralyyttinen 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 tukihoitoa. Hoitona ensisijaisesti detoksifikaatio (mahahuuhdeltu, absorboivien aineiden antaminen) sekä toimenpiteet hemodynaamisen tilan pitämiseksi vakaana mukaan lukien  $\alpha_1$ -adrenergisten agonistien tai angiotensiini II:n (angiotensiiniamidin) anto. Ramipriilaatti, ramipriiliin aktiivinen metaboliitti, poistuu verenkierrosta huonosti hemodialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

#### Ramipriili

Ramipriilaatti, ramipriiliin 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 vähäreiniisiä 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 hypertonikon verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa lisäämättä kompensatorisesti sydämen lyöntitiheyttä.

Yleensä antihypertensiivinen vaikutus alkaa 1–2 tunnissa suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja on voimakkaimmillaan 3–6 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. 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 kestää viikon ajan lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Verenpainetta alentavaan vaikutukseen liittyy lievä filtraatiofraktion, munuaissuonten 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 tiatsidiureettiin 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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 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 estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 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 Farmakokinetiikka**

### Ramipriili

#### Imeytyminen

Suun kautta otettu ramipriili imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta: pitoisuushuippu plasmassa saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Virtsan jäämien perusteella vähintään 56 % imeytyy eikä ruokailu vaikuta 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 ramipriilaatiksi ja diketopiperatsiiniesteriksi, diketopiperatsiinihapoksi ja ramipriilin ja ramipriilaatin glukuronideiksi.

#### Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Seerumin ramipriilaattipitoisuudet vähenevät polyfaasisesti. Ramipriilaatin ominaisuuksista, kuten saturoituvasta sitoutumisesta ACE:hen ja hitaasta entsyymistä irtautumisesta johtuu, että ramipriilaatin terminaalinen eliminaatiovaihe erittäin matalilla pitoisuuksilla plasmassa on hidastunut. Useiden kerran päivässä annettujen ramipriiliannosten jälkeen ramipriilaattipitoisuuksien puoliintumisaika oli 13–17 tuntia 5–10 mg annoksille ja pidempi pienemmille 1,25–2,5 mg:n annoksille. Tämä ero liittyy ramipriilaattia 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 ramipriilaatin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Tällöin plasman ramipriilaattipitoisuudet 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 ramipriilaatiksi viivästyí johtuen maksaesteraasien pienemmästä aktiivisuudesta ja näiden potilaiden plasman ramipriilipitoisuudet nousivat. Näiden potilaiden ramipriilaatin 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**

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, sillä yksittäisille aineille tehdyissä tutkimuksissa ei ole osoitettu riskiä.

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



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hypromelloosi  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumstearyylifumaraatti

### **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  
Revontulenkuj 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**

29.3.2019