**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Triatec plus (5+25) mg δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο (5+25) mg

Λευκό έως υπόλευκο, επίμηκες δισκίο με χαραγή και ανάγλυφα τα χαρακτηριστικά HNW και το λογότυπο της εταιρίας και στις δύο πλευρές. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία της υπέρτασης.

Ο σταθερός αυτός συνδυασμός ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται αποτελεσματικά μόνο με τη ραμιπρίλη ή μόνο με την υδροχλωροθειαζίδη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Από στόματος χρήση.

Το Triatec plus συνιστάται να λαμβάνεται εφάπαξ ημερησίως, την ίδια ώρα της ημέρας, συνήθως το πρωί.

Το Triatec plus μπορεί να ληφθεί πριν, μαζί ή μετά τα γεύματα, επειδή η λήψη τροφής δεν τροποποιεί τη βιοδιαθεσιμότητά του (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Triatec plus πρέπει να καταπίνεται με υγρό. Δεν πρέπει να μασάται ή να θρυμματίζεται.

*Ενήλικες*

Η δόση του Triatec plus θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4) και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση του σταθερού συνδυασμού ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης συνιστάται συνήθως μετά από τιτλοποίηση της δοσολογίας με ένα από τα συστατικά.

Το Triatec plus πρέπει να αρχίσει στη χαμηλότερη διαθέσιμη δοσολογία. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αυξηθεί προοδευτικά προκειμένου να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση· οι μέγιστες επιτρεπόμενες δόσεις είναι 10 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ασθενείς σε θεραπεία με διουρητικά*

Σε ασθενείς που ταυτόχρονα ακολουθούν αγωγή με διουρητικά, συνιστάται προσοχή, επειδή πιθανόν να παρουσιαστεί υπόταση μετά την έναρξη της αγωγής. Θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του διουρητικού ή η διακοπή του διουρητικού προτού αρχίσει η αγωγή με Triatec plus.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Το Triatec plus αντενδείκνυται σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω της περιεχόμενης υδροχλωροθειαζίδης (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πιθανόν να χρειάζονται μειωμένες δόσεις Triatec plus. Οι ασθενείς με επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 ml/λεπτό πρέπει να ακολουθούν αγωγή με το μικρότερο σταθερό συνδυασμό ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση ραμιπρίλης μόνο. Οι μέγιστες επιτρεπτές δόσεις είναι 5 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως.

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η αγωγή με Triatec plus πρέπει να αρχίζει μόνο υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και οι μέγιστες ημερήσιες δόσεις είναι 2,5 mg ραμιπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Το Triatec plus αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3)

*Ηλικιωμένοι*

Οι αρχικές δόσεις πρέπει να είναι χαμηλότερες και η επακόλουθη τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να είναι περισσότερο βαθμιαία επειδή υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ειδικά σε πολύ ηλικιωμένους και αδύναμους ασθενείς.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Triatec plus δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ (Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε άλλα θειαζιδικά διουρητικά, στις σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του Triatec plus (βλ. παράγραφο 6.1).
* Ιστορικό αγγειοοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοοιδήματος με αναστολείς του ΜΕΑ ή ΑΥΑΙΙ)
* Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)
* Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό
* 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
* Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)
* Σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση
* Κλινικά σχετιζόμενες διαταραχές των ηλεκτρολυτών, οι οποίες πιθανόν να επιδεινωθούν μετά από αγωγή με Triatec plus (βλ. παράγραφο 4.4)
* Σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας, ηπατική εγκεφαλοπάθεια

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Κύηση*: οι αναστολείς του ΜΕΑ όπως η ραμιπρίλη ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΥΑΙΙ) δεν πρέπει να ξεκινούν κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ασθενείς οι οποίες σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ/ΑΥΑΙΙ κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαγιγνώσκεται κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ/ΑΥΑΙΙ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, εάν είναι απαραίτητο, να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

* *Ασθενείς με ιδιαίτερο κίνδυνο υπότασης*

*- Ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης*

Ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης είναι σε κίνδυνο μίας οξείας έκδηλης πτώσης της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω αναστολής του ΜΕΑ, ειδικά όταν ένας αναστολέας του ΜΕΑ ή ένα διουρητικό χορηγείται ταυτόχρονα για πρώτη φορά ή στην πρώτη αύξηση της δόσης. Η σημαντική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης θα πρέπει να αναμένεται και η ιατρική παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητες, όπως για παράδειγμα στους:

* + - ασθενείς με σοβαρή υπέρταση
		- ασθενείς με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
		- ασθενείς με αιμοδυναμικά σχετική παρεμπόδιση της αριστερής κοιλιακής εισροής ή εκροής (π.χ. στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας)
		- ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας με δεύτερο λειτουργικό νεφρό
		- ασθενείς στους οποίους υπάρχει ή μπορεί να αναπτυχθεί έλλειμμα υγρών ή ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με διουρητικά)
		- ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και/ή ασκίτη
		- ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση.

Γενικά, συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης, της υποογκαιμίας ή του ελλείμματος των ηλεκτρολυτών προτού αρχίσει η αγωγή (σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ωστόσο, μία διορθωτική ενέργεια σαν και αυτή θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου της υπερφόρτωσης του όγκου).

*Χειρουργική επέμβαση*

Συνιστάται η θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης όπως η ραμιπρίλη να διακόπτεται, όταν είναι εφικτό, μία ημέρα πριν από το χειρουργείο.

*- Ασθενείς σε κίνδυνο καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας στην περίπτωση οξείας υπότασης*

Η αρχική φάση της αγωγής απαιτεί ειδική ιατρική παρακολούθηση.

* *Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός*

Ο συνδυασμός ραμιπρίλης + υδροχλωροθειαζίδης δεν αποτελεί αγωγή επιλογής για τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό. Εάν η ραμιπρίλη + υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται σε ασθενή με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, τότε απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου του πλάσματος.

* *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Βλ. παράγραφο 4.2.

* *Ασθενείς με ηπατική νόσο*

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών λόγω θεραπείας με διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, πιθανόν να προκαλέσει ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

*Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας*

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής και η δοσολογία να προσαρμόζεται ειδικά στις πρώτες εβδομάδες της αγωγής. Ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

*Νεφρική ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο, οι θειαζίδες πιθανόν να επισπεύσουν την ουραιμία. Αθροιστικά αποτελέσματα της δραστικής ουσίας πιθανόν να εμφανιστούν σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Εάν εμφανιστεί εξελισσόμενη νεφρική δυσλειτουργία, όπως αποδεικνύεται από αυξανόμενο μη-πρωτεϊνικό άζωτο, προσεκτική επανεξέταση της θεραπείας είναι αναγκαία, εξετάζοντας τη διακοπή της θεραπείας με διουρητικά. (βλ. παράγραφο 4.3).

*Διαταραχές ηλεκτρολυτών*

Όπως ισχύει για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των ηλεκτρολυτών ορού ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, πιθανόν να προκαλέσουν διαταραχές των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση). Αν και είναι πιθανόν να εμφανιστεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, ταυτόχρονη θεραπεία με ραμιπρίλη πιθανόν να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από το διουρητικό. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς με απότομη διούρηση, ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή κορτικοτροπίνη (ACTH) (βλ. παράγραφο 4.5). Η πρώτη μέτρηση των επιπέδων καλίου πλάσματος πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά την έναρξη της αγωγής. Εάν ανιχνευθούν χαμηλά επίπεδα καλίου απαιτείται διόρθωση.

Είναι πιθανό να εμφανιστεί υπονατριαιμία εξ αραιώσεως. Μείωση των επιπέδων νατρίου πιθανόν να είναι αρχικά ασυμπτωματική και για αυτό είναι σημαντική η τακτική εξέταση. Η εξέταση πρέπει να είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με κίρρωση. Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν τη απέκκριση μαγνησίου από τα ούρα, η οποία πιθανόν να οδηγήσει σε υπομαγνησιαιμία.

*Υπερκαλιαιμία*

Σε μερικούς ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένου του Triatec plus έχει παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία. Οι ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας, περιλαμβάνουν εκείνους με νεφρική ανεπάρκεια, ηλικίας (> 70 ετών), με μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνους που χρησιμοποιούν άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος ή καταστάσεις όπως αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση των παραγόντων που αναφέρθηκαν παραπάνω κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

*Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια*

Οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών λόγω θεραπείας με διουρητικά συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης πιθανόν να προκαλέσει ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται αμέσως σε περίπτωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

*Υπερασβεστιαιμία*

Η υδροχλωροθειαζίδη επιτείνει τη νεφρική επαναπορρόφηση του ασβεστίου και πιθανόν να προκαλέσει υπερασβεστιαιμία. Πιθανόν να παρέμβει στην εξέταση της παραθυρεοειδικής λειτουργίας.

*Αγγειοοίδημα*

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, το Triatec plus θα πρέπει να διακοπεί.

Επείγουσα θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει άμεσα. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να παίρνει εξιτήριο μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα του εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένου του Triatec plus (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο).

*Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης*

Η πιθανότητα και η σοβαρότητα των αναφυλακτικών και των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων στα δηλητήρια εντόμων και άλλων αλλεργιογόνων αυξάνονται κατά την αναστολή του ΜΕΑ. Παροδική διακοπή του Triatec plus θα πρέπει να εξεταστεί πριν την απευαισθητοποίηση.

*Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία*

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία έχουν σπάνια εμφανιστεί, καθώς έχει αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού λευκοκυττάρων ώστε να επιτραπεί η ανίχνευση μίας πιθανής λευκοπενίας. Πιο συχνή παρακολούθηση συνιστάται στην αρχική φάση της αγωγής και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, εκείνους με συνυπάρχουσα νόσο του κολλαγόνου (π.χ. ερυθηματώδης λύκος ή σκληρόδερμα) και σε όλους εκείνους που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που πιθανόν να προκαλέσουν μεταβολές στην αιματολογική εικόνα (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

*Φυλετικές διαφορές*

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν μεγαλύτερο ποσοστό αγγειοοιδήματος στους μαύρους ασθενείς από ότι στους μη μαύρους ασθενείς.

Όπως και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η ραμιπρίλη πιθανόν να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι στους μη μαύρους ασθενείς, πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού της υπέρτασης με χαμηλά επίπεδα ρενίνης στο μαύρο υπερτασικό πληθυσμό.

*Αθλητές*

Η υδροχλωροθειαζίδη πιθανόν να οδηγήσει σε θετικό εργαστηριακό αποτέλεσμα κατά την εξέταση αντι-doping.

*Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις*

Η θεραπεία με θειαζίδες πιθανόν να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Σε διαβητικούς ασθενείς πιθανόν να απαιτηθούν προσαρμογές της δοσολογίας της ινσουλίνης ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων. Λανθάνων σακχαρώδης διαβήτης, πιθανόν να εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες.

Αυξήσεις των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων έχουν συσχετιστεί με τη θεραπεία θειαζιδικών διουρητικών. Υπερουριχαιμία πιθανόν να εμφανιστεί ή η εκδηλωθείσα ουρική αρθρίτιδα να επιδεινωθεί, σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με θειαζίδες.

*Βήχας*

Βήχας έχει αναφερθεί με τη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη-παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί με τη διακοπή της θεραπείας. Ο βήχας που προκαλείται από έναν αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να θεωρείται ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

*Άλλες*

Αντιδράσεις ευαισθησίας πιθανόν να εμφανιστούνσε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργιών ή βρογχικού άσθματος. Έχει αναφερθεί η πιθανότητα παρόξυνσης ή ενεργοποίησης του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Θεραπείες εκτός του σώματος που οδηγούν στην επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες όπως στην αιμοδιύλιση ή την αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (π.χ. μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και στην αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θειική δεξτράνη, λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών αναφυλακτοειδών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν απαιτείται μία ανάλογη θεραπεία, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση ενός διαφορετικού τύπου μεμβράνης αιμοδιύλησης ή κάποιου αντιυπερτασικού παράγοντα άλλης κατηγορίας.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

*Άλατα καλίου, ηπαρίνη, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλες δραστικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών της Αγγειοτασίνης ΙΙ, τριμεθοπρίμης, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνης) που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος*: Πιθανόν να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία· επομένως απαιτείται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού.

*Αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. διουρητικά) και άλλες ουσίες που πιθανόν μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νιτρώδη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναισθητικά, οξεία λήψη οινοπνευματωδών, βακλοφαίνης, αλφουζοσίνης, δοξαζοσίνης, πραζοσίνης, ταμσουλοσίνης, τεραζοσίνης)*: Αύξηση του κινδύνου υπότασης θα πρέπει να αναμένεται (βλ. παράγραφο 4.2 για τα διουρητικά).

*Αγγειοσυσταλτικά συμπαθητικομιμητικά και άλλες ουσίες (επινεφρίνη) που πιθανόν ελαττώνουν την αντιυπερτασική δράση της ραμιπρίλης*: Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

*Αλλοπουρινόλη, ανοσοκατασταλτικά, κορτικοστεροειδή, προκαϊναμίδη, κυτταροστατικά και άλλες ουσίες που πιθανόν μεταβάλλουν τον αριθμό των κυττάρων του αίματος*: Αυξημένη πιθανότητα αιματολογικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

*Άλατα λιθίου*: Η απέκκριση του λιθίου πιθανόν να είναι ελαττωμένη από τους αναστολείς του ΜΕΑ και συνεπώς η τοξικότητα του λιθίου πιθανόν να είναι αυξημένη. Τα επίπεδα του λιθίου πρέπει να παρακολουθούνται. Η ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών πιθανόν να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας από το λίθιο και να ενισχύσει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου με τους αναστολείς του ΜΕΑ. Ο συνδυασμός ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης με το λίθιο, επομένως, δεν συνιστάται.

*Αντιδιαβητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης*: Πιθανόν να παρουσιαστούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις. Η υδροχλωροθειαζίδη πιθανόν να αμβλύνει τη δράση των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος στην αρχική φάση της συγχορήγησης.

*Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ακετυλοσαλικυλικό οξύ*: Η μείωση της αντιυπερτασικής δράσης του Triatec plus θα πρέπει να αναμένεται. Επιπλέον, η ταυτόχρονη αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ πιθανόν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου του αίματος.

*Από του στόματος αντιπηκτικά*: η αντιπηκτική δράση πιθανόν να είναι μειωμένη λόγω της ταυτόχρονης χρήσης της υδροχλωροθειαζίδης.

*Κορτικοστεροειδή, κορτικοτροπίνη (ACTH), αμφοτερικίνη Β, καρβενοξολόνη, μεγάλες ποσότητες γλυκύριζας, καθαρτικά* (στην περίπτωση παρατεταμένης χρήσης)και άλλα *καλιουρητικά ή παράγοντες που μειώνουν το κάλιο του αίματος*: αυξημένος κίνδυνος υποκαλιαιμίας.

*Σκευάσματα δακτυλίτιδας, δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και αντιαρρυθμικά*: η προαρρυθμική τοξικότητά τους πιθανόν να αυξηθεί ή η αντιαρρυθμική δράση τους να μειωθεί παρουσία διαταραχών των ηλεκτρολυτών (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία).

*Μεθυλντόπα*: πιθανή αιμόλυση.

*Χολεστυραμίνη ή άλλη εντερική χορήγηση ιοντοανταλλακτικών παραγόντων*: μειωμένη απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης. Τα σουλφοναμιδικά διουρητικά θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τέσσερις με έξι ώρες μετά από αυτά τα φαρμακευτικά σκευάσματα.

*Μυοχαλαρωτικά τύπου κουραρίου*: πιθανή επίταση και παράταση της μυοχαλαρωτικής δράσης.

*Άλατα ασβεστίου και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το ασβέστιο του αίματος*: η αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου του αίματος θα πρέπει να αναμένεται στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης· επομένως απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασβεστίου του αίματος.

*Καρβαμαζεπίνη*: κίνδυνος υπονατριαιμίας λόγω αθροιστικής δράσης με την υδροχλωροθειαζίδη.

*Μέσα αντίθεσης που περιέχουν ιώδιο*: στην περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας, ειδικά κατά τη χρήση μεγάλων δόσεων μέσων αντίθεσης που περιέχουν ιώδιο.

*Πενικιλλίνη*: η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια και μειώνει την απέκκριση της πενικιλλίνης.

*Κινίνη*: η υδροχλωροθειαζίδη μειώνει την απέκκριση της κινίνης.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

Το Triatec plus δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4) και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχουν επιβεβαιωθεί· ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός αν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η αγωγή με το Triatec plus πρέπει να διακοπεί αμέσως και εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία. Οι θειαζίδες διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και εμφανίζονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Υπάρχει κίνδυνος εμβρυϊκού ή νεογνικού ίκτερου, θρομβοπενίας και πιθανώς άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται στους ενήλικες.

Η έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ/ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΥΑΙΙ) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Εάν υπάρξει έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπέρηχο. Νήπια των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η υδροχλωροθειαζίδη, σε περιπτώσεις παρατεταμένης έκθεσης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, πιθανόν να προκαλέσει εμβρυο-πλακουντική ισχαιμία και κίνδυνο αναπτυξιακής καθυστέρησης. Επιπλέον, σπάνιες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας και θρομβοπενίας σε νεογνά έχουν αναφερθεί στην περίπτωση έκθεσης κατά το τέλος του τρίτου τριμήνου. Η υδροχλωροθειαζίδη πιθανόν να μειώσει τον όγκο του πλάσματος όπως επίσης τη μητρο-πλακουντική ροή του αίματος.

Το Triatec plus αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

Η ραμιπρίλη και η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο σημείο που επιδράσεις στο θηλάζον νήπιο είναι πιθανές, εάν θεραπευτικές δόσεις ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούνται σε θηλάζουσες μητέρες.

Οι διαθέσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση της ραμιπρίλης κατά τη γαλουχία είναι ανεπαρκείς και εναλλακτικές αγωγές με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας πρέπει να προτιμούνται, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογνού ή πρόωρου βρέφους. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Οι θειαζίδες κατά τη διάρκεια του θηλασμού από μητέρες που θηλάζουν, έχουν συσχετιστεί με μείωση ή ακόμα και αναστολή της γαλουχίας. Πιθανόν να εμφανιστεί υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες που είναι παράγωγα των σουλφοναμιδίων, υποκαλιαιμία και πυρηνικός ίκτερος. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών αντιδράσεων στα θηλάζοντα βρέφη και από τις δύο δραστικές ουσίες, πρέπει να ληφθεί απόφαση προκειμένου να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντικότητα της θεραπείας για τη μητέρα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. συμπτώματα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως η ζάλη) μπορεί να εξασθενήσουν την ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει και, επομένως, αποτελούν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου αυτές οι ικανότητες είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. χειρισμός ενός οχήματος ή μηχανής). Αυτό μπορεί να εμφανιστεί ειδικά στην αρχή της θεραπείας ή όταν τροποποιείται η αγωγή από κάποιο άλλο σκεύασμα. Μετά την πρώτη δόση ή διαδοχικές αυξήσεις στη δόση, δε συνιστάται η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανών για αρκετές ώρες.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το προφίλ ασφάλειας της ραμιπρίλης + υδροχλωροθειαζίδη περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στα πλαίσια υπότασης και/ή της έλλειψης υγρών από την αυξημένη διούρηση. Η δραστική ουσία ραμιπρίλη πιθανόν να προκαλέσει επίμονο ξηρό βήχα, ενώ η δραστική ουσία υδροχλωροθειαζίδη πιθανόν να οδηγήσει σε επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και του ουρικού οξέος. Οι δύο δραστικές ουσίες έχουν αντίθετες επιδράσεις στο κάλιο του πλάσματος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα ή αναφυλακτική αντίδραση, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, παγκρεατίτιδα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία.

##### Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές (≥ 1/10)· συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)· όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)· σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)· πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Συχνές | Όχι συχνές | Πολύ σπάνιες | Μη γνωστές |
| *Καρδιακές διαταραχές* |  | Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομέ-νης της στηθάγχης, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα |  | Έμφραγμα του μυοκαρδίου |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος* |  | Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αιμολυτική αναιμία μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων |  | Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ουδετεροπενία συμπεριλαμβανο-μένης της ακοκκιοκυτταραι-μίας, πανκυτταροπενία, ηωσινοφιλίαΑιμοσυμπύκνωση στα πλαίσια μείωσης υγρών |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | Κεφαλαλγία, ζάλη | Ίλιγγος, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας, αίσθημα καύσου, αγευσία, δυσγευσία |  | Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμβανο-μένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, παροσμία |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* |  | Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομέ-νης της θαμπής όρασης, επιπεφυκίτιδα |  | Ξανθοψία, μειωμένη παραγωγή δακρύων λόγω της υδροχλωροθειαζί-δης |
| *Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου* |  | Εμβοές |  | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου* | Μη παραγωγικός ερεθιστικός βήχας, βρογχίτιδα,  | Ρινοκολπίτιδα, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση |  | Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανο-μένης της επιδείνωσης του άσθματοςΑλλεργική κυψελιδίτιδα, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα λόγω της υδροχλωροθειαζί-δης |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού* |  | Φλεγμονή του γαστρεντερικού, διαταραχές της πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, γαστρίτιδα, ναυτία, δυσκοιλιότητα Ουλίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης | Έμετος, αφθώδης στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, διάρροια, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, ξηροστομία | Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης έχουν πολύ εξαιρετικά αναφερθεί με τους αναστολείς του ΜΕΑ), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοοίδημα του λεπτού εντέρουΣιαλαδενίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζί-δης |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* |  | Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομέ-νης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος |  | Επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίαςΔιάμεση νεφρίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζί-δης |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* |  | Αγγειοοίδημα: πολύ εξαιρετικά, η παρεμπόδιση των αεροφόρων οδών λόγω αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση· δερματίτιδα ψωριασικού τύπου, υπεριδρωσία, εξάνθημα, ειδικά κηλιδοβλατιδώδες, κνησμός, αλωπεκία |  | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, επιδεινωθείσα ψωρίαση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, αντίδραση φωτοευαισθησίας, ονυχόλυση, πεμφιγοειδές ή λειχηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, κνίδωσηΣυστηματικός ερυθηματώδης λύκος λόγω της υδροχλωροθειαζί-δης |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού* |  | Μυαλγία |  | Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί,Μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, τέτανος λόγω της υδροχλωροθειαζί-δης |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* | Ανεπαρκής έλεγχος σακχαρώδους διαβήτη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος, επιδεινωθείσα ουρική αρθρίτιδα, αυξημένη χοληστερόλη και/ή τριγλυκερίδια αίματος λόγω της υδροχλωροθεια-ζίδης | Ανορεξία, μειωμένη όρεξηΜειωμένο κάλιο αίματος, δίψα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης | Αυξημένο κάλιο αίματος λόγω της ραμιπρίλης | Μειωμένο νάτριο αίματοςΓλυκοζουρία, μεταβολική αλκάλωση, υποχλωριαιμία, υ-πομαγνησιαιμία, υπερασβεστιαιμία, αφυδάτωση λόγω της υδροχλωροθειαζί-δης |
| *Αγγειακές διαταραχές* |  | Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση αίματος, συγκοπή, έξαψη |  | Θρόμβωση λόγω της υποκείμενης σοβαρής έλλειψης υγρών, στένωση των αγγείων, υποαιμάτωση, φαινόμενο Raynaud, αγγειίτιδα |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* | Κόπωση, εξασθένιση | Θωρακικό άλγος, πυρεξία  |  |  |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* |  |  |  | Αναφυλακτικές και αναφυλακτοει-δείς αντιδράσεις στη ραμιπρίλη ή αναφυλακτική αντίδραση στην υδροχλωροθειαζί-δη, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων* |  | Χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει πολύ εξαιρετικά) αυξημένα ηπατικά ένζυμα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνηΛιθώδης χολοκυστίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης |  | Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη |
| *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού* |  | Παροδική ανικανότητα στύσης |  | Μειωμένη γενετήσια ορμή, γυναικομαστία |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* |  | Καταθλιπτική διάθεση, απάθεια, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή του ύπνου συμπεριλαμβανομέ-νης της υπνηλίας  |  | Κατάσταση σύγχυσης, ανησυχία, διαταραχή στην προσοχή |

**4.9 Υπερδοσολογία**

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπερδοσολογία αναστολέων του ΜΕΑ πιθανόν να περιλαμβάνουν υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή (με σημαντική υπόταση, καταπληξία), βραδυκαρδία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία, μείωση της συνείδησης συμπεριλαμβανόμενου του κώματος, εγκεφαλικούς σπασμούς, παρέσεις και παραλυτικό ειλεό.

Σε ασθενείς με προδιάθεση (π.χ. λόγω υπερπλασίας του προστάτη) η υπερδοσολογία υδροχλωροθειαζίδης πιθανόν να προκαλέσει οξεία κατακράτηση ούρων.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρωταρχική αποτοξίνωση (πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών) και μέτρα για την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης άλφα-1-αδρενεργικών αγωνιστών ή χορήγησης αγγειοτασίνης ΙΙ (αγγειοτενσιναμίδιο). Η ραμιπριλάτη, ο δραστικός μεταβολίτης της ραμιπρίλης αφαιρείται ελάχιστα από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύληση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ραμιπρίλη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09BA05

### Τρόπος δράσης

Ραμιπρίλη

Η ραμιπριλάτη, ο δραστικός μεταβολίτης του προφαρμάκου ραμιπρίλη, αναστέλλει το ένζυμο διπεπτιδυλκαρβοξυπεπτιδάση Ι (συνώνυμα: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης· κινινάση ΙΙ). Στους ιστούς και στο πλάσμα, το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης Ι στη δραστική αγγειοσυσταλτική ουσία αγγειοτασίνη ΙΙ, καθώς και την αποδόμηση της δραστικής αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Ο μειωμένος σχηματισμός αγγειοτασίνης ΙΙ και η αναστολή της αποδόμησης της βραδυκινίνης οδηγούν σε αγγειοδιαστολή.

Επειδή η αγγειοτασίνη ΙΙ διεγείρει επίσης την απελευθέρωση αλδοστερόνης, η ραμιπριλάτη προκαλεί μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης. Η μέση ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ ήταν μικρότερη στους μαύρους (Αφρο-Καραϊβικής προέλευσης) υπερτασικούς ασθενείς (συνήθως υπερτασικός πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη) από ότι στους μη-μαύρους ασθενείς.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Αναστέλλει την επαναπορρόφηση του νατρίου και χλωρίου στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια. Η αυξημένη νεφρική αποβολή αυτών των ιόντων συνοδεύεται από αυξημένη αποβολή ούρων (λόγω ωσμωτικής σύνδεσης με το ύδωρ). Αυξάνεται η αποβολή καλίου και μαγνησίου, ενώ μειώνεται η αποβολή ουρικού οξέος.

Πιθανοί μηχανισμοί της αντιυπερτασικής δράσης της υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να είναι: τροποποίηση του ισοζυγίου του νατρίου, η μείωση του εξωκυττάριου όγκου ύδατος και πλάσματος, η αλλαγή στην αντίσταση των νεφρικών αγγείων, καθώς και η μειωμένη ανταπόκριση στη νορεπινεφρίνη και στην αγγειοτασίνη ΙΙ.

#### Φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά

Ραμιπρίλη

Η χορήγηση ραμιπρίλης προκαλεί σημαντική μείωση της περιφερικής αρτηριακής αντίστασης. Γενικά, δεν παρατηρούνται μεγάλες μεταβολές στη ροή του πλάσματος στους νεφρούς και στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η χορήγηση ραμιπρίλης σε ασθενείς με υπέρταση οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση χωρίς αντιρροπιστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Στους περισσότερους ασθενείς η έναρξη του αντιυπερτασικού αποτελέσματος μιας εφάπαξ δόσης εμφανίζεται 1-2 ώρες μετά την από του στόματος λήψη. Η μέγιστη δράση μιας μεμονωμένης δόσης συνήθως επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά την από του στόματος λήψη. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μιας μεμονωμένης δόσης συνήθως παραμένει για 24 ώρες.

Το μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μιας συνεχόμενης αγωγής με ραμιπρίλη γενικά είναι ορατό μετά από 3-4 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι η αντιυπερτασική δράση σταθεροποιείται μετά από μακροχρόνια θεραπεία διαρκείας 2 ετών.

Απότομη διακοπή της ραμιπρίλης δεν προκαλεί ταχεία και εκτεταμένη απότομη αντανακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Υδροχλωροθειαζίδη

Με την υδροχλωροθειαζίδη, η έναρξη της διούρησης εμφανίζεται περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη και η μέγιστή της δράση εμφανίζεται περίπου στις 4 ώρες και παραμένει κατά προσέγγιση για 6-12 ώρες.

Η έναρξη του αντιυπερτασικού αποτελέσματος συμβαίνει μετά από 3-4 ημέρες και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση συνοδεύεται από ελαφριά αύξηση του κλάσματος διήθησης, της αντίστασης των αγγείων των νεφρών και της δραστικότητας της ρενίνης στο πλάσμα.

Ταυτόχρονη χορήγηση ραμιπρίλης-υδροχλωροθειαζίδης

Σε κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης από όταν το κάθε προϊόν χορηγήθηκε μόνο του. Προφανώς, μέσω αποκλεισμού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η συγχορήγηση της ραμιπρίλης στην υδροχλωροθειαζίδη τείνει να αντιστρέφει την απώλεια του καλίου που σχετίζεται με αυτά τα διουρητικά. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα του ΜΕΑ με ένα θειαζιδικό διουρητικό παράγει ένα συνεργιστικό αποτέλεσμα και επιπλέον μειώνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που προκαλείται από το διουρητικό μόνο του.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Φαρμακοκινητική και Μεταβολισμός*

Ραμιπρίλη

Απορρόφηση

Η ραμιπρίλη χορηγούμενη από του στόματος απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα· η μέγιστη συγκέντρωση της ραμιπρίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε μία ώρα. Με βάση την ανάκτηση από τα ούρα, η έκταση της απορρόφησης είναι τουλάχιστον 56% και δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ύπαρξη τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού μεταβολίτη ραμιπριλάτη μετά από του στόματος χορήγηση 2,5 mg και 5 mg ραμιπρίλης είναι 45%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης, του μόνου δραστικού μεταβολίτη της ραμιπρίλης, στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου. Η κατάσταση ισορροπίας των συγκεντρώσεων της ραμιπριλάτης μετά από εφάπαξ ημερήσια δόση, με τις συνήθεις δόσεις ραμιπρίλης, επιτυγχάνεται μετά την τέταρτη ημέρα της αγωγής.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ορού είναι 73% για τη ραμιπρίλη και 56% για τη ραμιπριλάτη.

Μεταβολισμός

Η ραμιπρίλη μεταβολίζεται σχεδόν εξολοκλήρου στη ραμιπριλάτη και στον εστέρα δικετοπιπεραζίνης, το δικετοπιπεραζινικό οξύ και στα γλυκουρονίδια της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης.

Απέκκριση

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κυρίως νεφρική. Η συγκέντρωση ραμιπριλάτης στο πλάσμα μειώνεται με πολυφασικό τρόπο. Λόγω του ισχυρού, κεκορεσμένου δεσμού με το ΜΕΑ και του βραδέως διαχωρισμού της από το ένζυμο, η ραμιπριλάτη παρουσιάζει μία παρατεταμένη τελική φάση αποβολής σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις πλάσματος. Μετά από επαναλαμβανόμενες εφάπαξ δόσεις ραμιπρίλης, ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής για τις συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης ήταν 13-17 ώρες για τις δόσεις 5-10 mg και μεγαλύτερος για τις χαμηλότερες δόσεις των 1,25-2,5 mg. Αυτή η διαφορά σχετίζεται με την ικανότητα κορεσμού του ενζύμου να δεσμεύει τη ραμιπριλάτη. Μία εφάπαξ από του στόματος δόση ραμιπρίλης επέφερε επίπεδα ραμιπρίλης και του μεταβολίτη της που δεν εντοπίζονταν στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, το αποτέλεσμα πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστό.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η νεφρική απέκκριση της ραμιπριλάτης είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και η απέκκριση της ραμιπριλάτης από τους νεφρούς συνδέεται αναλογικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης στο πλάσμα που μειώνονται πιο αργά από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ο μεταβολισμός της ραμιπρίλης σε ραμιπριλάτη καθυστέρησε λόγω μειωμένης δράσης των ηπατικών εστερασών και τα επίπεδα ραμιπρίλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο, δεν είναι διαφορετικές από αυτές που εμφανίζονται σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Περίπου 70% της υδροχλωροθειαζίδης απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1,5-5 ώρες.

Κατανομή

Η δέσμευση της υδροχλωροθειαζίδης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 40%.

Μεταβολισμός

Η υδροχλωροθειαζίδη μεταβολίζεται ελάχιστα από το ήπαρ.

Αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται σχεδόν ολόκληρη (> 95%) από τους νεφρούς ως αναλλοίωτη ουσία· μετά την από του στόματος λήψη μιας μεμονωμένης δόσης, 50-70% αποβάλλεται μέσα σε 24 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής κατά την αποβολή είναι 5-6 ώρες.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η νεφρική απέκκριση της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης από τους νεφρούς συνδέεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις υδροχλωροθειαζίδης στο πλάσμα, οι οποίες μειώνονται πιο αργά από ότι στα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση η φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης δε μεταβλήθηκε σημαντικά. Η φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ραμιπρίλη και Υδροχλωροθειαζίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα. Το προϊόν του συνδυασμού μπορεί να θεωρηθεί βιοϊσοδύναμο προς τα προϊόντα που περιέχουν τα μεμονωμένα συστατικά.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε αρουραίους και ποντικούς ο συνδυασμός της ραμιπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης δεν παρουσιάζει καθόλου σημεία οξείας τοξικότητας έως τα 10.000 mg/kg σωματικού βάρους. Μελέτες στις οποίες έγιναν επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους ανέδειξαν μόνο διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών.

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τη μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο ιδιότητα του συνδυασμού, αφού οι μελέτες για τα μεμονωμένα συστατικά δεν έδειξαν κάποιο κίνδυνο.

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι ο συνδυασμός είναι κάπως πιο τοξικός από ότι είναι το κάθε ένα από τα μεμονωμένα συστατικά, αλλά καμία από τις μελέτες δεν έδειξαν τερατογόνο αποτέλεσμα από το συνδυασμό.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Δισκία (5+25) mg

Υπρομελλόζη

Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

**6.2 Aσυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες για την φύλαξή του.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

 (5+25) mg: συσκευασίες των 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300 δισκίων σε κυψέλες από PVC/Alu

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**sanofi-aventis AEBE**

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

1. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**