

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PIRAMIL 1,25 mg δισκία

PIRAMIL 2,5 mg δισκία

PIRAMIL 5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1,25 mg ραμπρίλης.

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ραμπρίλης.

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ραμπρίλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της υπέρτασης.
- Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων: μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε ασθενείς με:
 - έκδηλη αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό στεφανιαίας καρδιακής νόσου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αγγειακής νόσου), ή
 - διαβήτη με έναν τουλάχιστον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).
- Θεραπεία της νεφροπάθειας::
 - Αρχόμενη σπειραματική διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από την παρουσία της μικρολευκωματινουρίας.
 - Έκδηλη σπειραματική διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από τη μακροπρωτεϊνουρία σε ασθενείς με τουλάχιστον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).
 - Έκδηλη σπειραματική μη διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από πρωτεϊνουρία ≥ 3 g/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.1).
- Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.
- Δευτερεύουσα πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: μείωση της θνησιμότητας από την οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας που αρχίζει > 48 ώρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Συνιστάται το PIRAMIL να λαμβάνεται κάθε μέρα την ίδια ώρα της ημέρας.

Το PIRAMIL μπορεί να λαμβάνεται πριν, μαζί ή μετά τα γεύματα, γιατί η λήψη τροφής δεν τροποποιεί τη βιοδιαθεσιμότητά του(βλ. παράγραφο 5.2).

Το PIRAMIL πρέπει να καταπίνεται με κάποιο υγρό. Δεν πρέπει να μασάται ή να συνθλίβεται.

Ενήλικες

Ασθενείς σε θεραπεία με διουρητικά

Υπόταση πιθανόν να παρουσιαστεί μετά την έναρξη της θεραπείας με PIRAMIL · αυτό είναι πιο πιθανό σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με διουρητικά. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή επειδή οι ασθενείς αυτοί πιθανόν να έχουν έλλειμμα όγκου και/ή ηλεκτρολυτών.

Εάν είναι δυνατόν, η θεραπεία με το διουρητικό θα πρέπει να διακοπεί 2 έως 3 ημέρες προτού αρχίσει η θεραπεία με το PIRAMIL (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους δε διακόπτεται η αγωγή με το διουρητικό, η θεραπεία με το PIRAMIL θα πρέπει να αρχίσει με μία δόση του 1,25 mg. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να παρακολουθούνται. Η επακόλουθη δοσολογία του PIRAMIL θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με την επιδιωκόμενη αρτηριακή πίεση.

Υπέρταση

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4) και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Το PIRAMIL μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων (δείτε τις παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Δόση έναρξης

Η θεραπεία με το PIRAMIL θα πρέπει να αρχίσει σταδιακά με μία αρχική συνιστώμενη δόση των 2,5 mg ημερησίως.

Οι ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης πιθανόν να εμφανίσουν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά την αρχική δόση. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται μία δόση έναρξης του 1,25 mg και η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να είναι υπό ιατρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η δόση μπορεί να διπλασιαστεί σε διάστημα δύο έως τεσσάρων εβδομάδων ώστε προοδευτικά να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση· η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση του PIRAMIL είναι 10 mg ημερησίως. Συνήθως η δόση χορηγείται μία φορά ημερησίως.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg PIRAMIL μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά με βάση την ανοχή του ασθενούς στη δραστική ουσία.. Συνιστάται να διπλασιάζεται η δόση μετά από μία ή δύο εβδομάδες και – μετά από ακόμα δύο έως τρεις εβδομάδες – να αυξάνεται μέχρι την επιδιωκόμενη δόση συντήρησης των 10 mg PIRAMIL μία φορά ημερησίως.

Βλέπε επίσης δοσολογία για ασθενείς που είναι σε θεραπεία με διουρητικά παραπάνω.

Θεραπεία της νεφροπάθειας

Σε ασθενείς με διαβήτη και μικρολευκωματινουρία

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,25 mg PIRAMIL μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η δόση σταδιακά αυξάνεται με βάση την ανοχή του ασθενούς στη δραστική ουσία. Συνιστάται ο διπλασιασμός της ημερήσιας δόσης στα 2,5 mg μετά από δύο εβδομάδες και μετά στα 5 mg μετά από ακόμα δύο εβδομάδες.

Σε ασθενείς με διαβήτη και έναν τουλάχιστον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg PIRAMIL μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η δόση σταδιακά αυξάνεται με βάση την ανοχή του ασθενούς στη δραστική ουσία. Συνιστάται ο διπλασιασμός της ημερήσιας δόσης στα 5 mg PIRAMIL μετά από μία έως δύο εβδομάδες και μετά στα 10 mg PIRAMIL μετά από ακόμα δύο ή τρεις εβδομάδες. Η επιδιωκόμενη ημερήσια δόση είναι τα 10 mg.

Σε ασθενείς με μη διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από μακροπρωτεϊνουρία ≥ 3 g/ημέρα.

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,25 mg PIRAMIL μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Με βάση την ανοχή του ασθενούς στη δραστική ουσία η δόση στη συνέχεια αυξάνεται. Συνιστάται ο διπλασιασμός της ημερήσιας δόσης στα 2,5 mg PIRAMIL μετά από δύο εβδομάδες και έπειτα στα 5 mg PIRAMIL μετά από ακόμα δύο εβδομάδες.

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια

Δόση έναρξης

Στους σταθεροποιημένους ασθενείς υπό θεραπεία με διουρητικά, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,25 mg ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Το PIRAMIL πρέπει να τιτλοποιείται με το διπλασιασμό της δόσης κάθε μία έως δύο εβδομάδες με μέγιστη ημερήσια δόση τα 10 mg. Προτιμάται το δοσολογικό σχήμα με λήψη του φαρμάκου 2 φορές την ημέρα.

Δευτερογενής πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και με καρδιακή ανεπάρκεια

Δόση έναρξης

Με την πάροδο 48 ωρών από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε έναν κλινικά και αιμοδυναμικά σταθεροποιημένο ασθενή, η αρχική δόση είναι 2,5 mg δύο φορές ημερησίως για τρεις ημέρες. Εάν η αρχική δόση των 2,5 mg δεν είναι ανεκτή, μια δόση 1,25 mg δύο φορές την ημέρα πρέπει να χορηγείται για δύο ημέρες πριν αυξηθεί στα 2,5 mg και στα 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν η δόση δεν μπορεί να αυξηθεί στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Βλέπε επίσης δοσολογία για ασθενείς που είναι σε θεραπεία με διουρητικά παραπάνω.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η ημερήσια δόση αυξάνεται στη συνέχεια με το διπλασιασμό της δόσης σε διάστημα μίας έως τριών ημερών μέχρι την επιδιωκόμενη δόση συντήρησης των 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Η δόση συντήρησης κατανέμεται σε 2 χορηγήσεις την ημέρα όταν είναι δυνατό.

Εάν η δόση δεν μπορεί να αυξηθεί στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, η αγωγή πρέπει να διακοπεί. Επαρκής εμπειρία, ακόμα υπολείπεται, σχετικά με την αγωγή των ασθενών με σοβαρή (NYHA IV) καρδιακή ανεπάρκεια αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Εάν πρόκειται να ληφθεί

απόφαση για την αγωγή των ασθενών αυτών, συνιστάται η θεραπεία να αρχίζει με 1,25 mg μία φορά ημερησίως και να δεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή σε κάθε αύξηση της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ημερήσια δόση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζεται στην κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 5.2):

- εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≥ 60 ml/min, δεν είναι αναγκαίο να προσαρμοστεί η αρχική δόση (2,5 mg/ημέρα)· η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 10 mg·
- εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 30-60 ml/min, δεν είναι αναγκαίο να προσαρμοστεί η αρχική δόση (2,5 mg/ημέρα)· η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 5 mg·
- εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 10-30 ml/min, η αρχική δόση είναι 1,25 mg/ημέρα και η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 5 mg·
- σε υπερτασικούς ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση: η ραμιπρίλη είναι σε περιορισμένο βαθμό διαλυτή· η αρχική δόση είναι 1,25 mg/ημέρα και η μέγιστη δόση είναι 5 mg· το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται λίγες ώρες μετά την πραγματοποίηση της αιμοδιύλισης.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2)

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η αγωγή με PIRAMIL πρέπει να αρχίζει μόνο μετά από στενή ιατρική παρακολούθηση και η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2,5 mg PIRAMIL .

Ηλικιωμένοι

Οι αρχικές δόσεις πρέπει να είναι μικρότερες και η επακόλουθη τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να είναι περισσότερο βαθμιαία γιατί είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ειδικά στους πολύ ηλικιωμένους και αδύναμους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται μια μειωμένη αρχική δόση 1,25 mg ραμιπρίλης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραμιπρίλης σε παιδιά δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Πρόσφατα δεδομένα για το PIRAMIL περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1, 5.2 & 5.3, όμως δε μπορεί να γίνει μια συγκεκριμένη σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε κάποιο άλλο αναστολέα του MEA (Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτασίνης).
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοοιδήματος με αναστολείς του MEA ή ΑΥΑΠ).
- Εκτός σώματος θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5).
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό.
- 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η ραμιπρίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς σε υποτασικές ή αιμοδυναμικά ασταθείς καταστάσεις.
- Η συγχορήγηση PIRAMIL με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικό πληθυσμοί

Κύηση

Οι αναστολείς του ΜΕΑ όπως η ραμιπρίλη ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ-II) δεν πρέπει να ξεκινήσουν 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/ΑΥΑ-II κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαγιγνώσκεται κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ/ΑΥΑ-II 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 επιδείνωσης 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 σε:

- 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).

- *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)*

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης, αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης, δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτή θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

- *Παροδική ή εμμένουσα καρδιακή ανεπάρκεια μετά από ΕΜ*

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

Η αρχική φάση της αγωγής απαιτεί ειδική ιατρική παρακολούθηση.

- *Ηλικιωμένοι ασθενείς*
Βλέπε παράγραφο 4.2.

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.

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 βδομάδες της αγωγής. Ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας, ειδικά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Αγγειοοίδημα

- Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτός ο κίνδυνος αγγειοοιδήματος αγγειοοιδήματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αγγειοοίδημα όπως οι αναστολείς του mTOR (*mammalian target of rapamycin* - στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά) (π.χ. τεμισιρόλιμους, εβερόλιμους, σιρόλιμους) η βιλνταγλιπτίνη ή αναστολείς της νεπριλυσίνης (NEP) (όπως είναι η ρασεκαδοτριλή). Ο συνδυασμός της ραμιπρίλης με σακουβιτριλή/βαλσαρτάνη δεν ενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειοοιδήματος (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)

Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, το PIRAMIL θα πρέπει να διακοπεί.

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

Αγγειοοίδημα του εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένου του PIRAMIL (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 στο δηλητήριο εντόμων και άλλων αλλεργιογόνων αυξάνονται κατά την αναστολή του MEA. Παροδική διακοπή του PIRAMIL θα πρέπει να εξεταστεί πριν την απευαισθητοποίηση.

Παρακολούθηση Ηλεκτρολυτών: Υπερκαλιαιμία

Υπερκαλιαιμία έχει παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένου του PIRAMIL. Στους ασθενείς σε κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνονται εκείνοι με νεφρική ανεπάρκεια, ηλικίας (> 70 ετών), μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι που χρησιμοποιούν συμπληρώματα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και δραστικές ουσίες που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος ή καταστάσεις όπως αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση. Εάν η ταυτόχρονη χρήση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση Ηλεκτρολυτών: Υπονατρίαμια

Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH) και επακόλουθη υπονατρίαμια έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με

ραμιπρίλη. Συνιστάται τα επίπεδα νατρίου ορού να παρακολουθούνται τακτικά στους ηλικιωμένους και σε άλλους ασθενείς με κίνδυνο υπονατριάσιμης.

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, όπως επίσης θρομβοπενία και αναιμία, έχουν σπάνια παρατηρηθεί και καταστολή του μυελού των οστών έχει επίσης αναφερθεί. 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. ερυθρηματώδης 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 αναστολές του ΜΕΑ προκαλούν μεγαλύτερο ποσοστό αγγειοιδήματος στους μαύρους ασθενείς από ότι στους μη μαύρους ασθενείς.

Όπως και με άλλους αναστολές 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.

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.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης-(RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλικοκινίνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Η συγχορήγηση των αναστολέων του ΜΕΑ με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν ενδείκνυται καθώς αυξάνει τον κίνδυνο αγγειοιδήματος (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Η θεραπεία με ραμιπρίλη δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι να περάσουν 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης. Η σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι να περάσουν 36 ώρες μετά από την τελευταία δόση του Piramil.

Θεραπείες εκτός του σώματος που οδηγούν στην επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες όπως η αιμοδιύλιση ή η αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (π.χ. μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και η 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 αιμοδιύλισης ή κάποιος αντιυπερτασικός παράγοντας άλλης κατηγορίας.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Άλατα καλίου, ηπαρίνη, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος (συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών της Αγγειοτασίνης II, της τριμεθοπρίμης και σε σταθερό συνδυασμό με σουλφαμεθοξαζόλη, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη):

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 οιοπνευματοδών, βακλοφαίνης, αλφουζοσίνης, δοξαζοσίνης, πραζοσίνης, ταμσουλοσίνης, τεραζοσίνης):

Αναμένεται αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης (βλ. παράγραφο 4.2 για τα διουρητικά).

Αγγειοσυσταλτικά συμπαθητικομιμητικά και άλλες ουσίες (π.χ. ισοπροτερενόλης, δοβουταμίνης, ντοπαμίνης, επινεφρίνης) που πιθανόν ελαττώνουν την αντιυπερτασική δράση του PIRAMIL:

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 MEA και συνεπώς η τοξικότητα του λιθίου πιθανόν να είναι αυξημένη. Τα επίπεδα του λιθίου πρέπει να παρακολουθούνται.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης:

Πιθανόν να παρουσιαστούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις. Συνιστάται η παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος.

Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

Η μείωση της αντιυπερτασικής δράσης του PIRAMIL πρέπει να αναμένεται. Επιπλέον, η ταυτόχρονη αγωγή με αναστολείς του MEA και ΜΣΑΦ πιθανόν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου του αίματος.

Αναστολείς mTOR ή βινταγλιπτίνη:

αυξημένος κίνδυνος αγγειοιδήματος είναι πιθανός σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενα φάρμακα όπως οι αναστολείς mTOR (π.χ. τεμισιρόλιμους, εβερόλιμους, σιρόλιμους) ή βιλνταγλιπτίνη. Θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη

Η συγχρήγηση των αναστολέων MEA με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν ενδείκνυται καθώς αυξάνει τον κίνδυνο αγγειοιδήματος

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το PIRAMIL δε 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 αναστολείς του MEA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Ωστόσο, ένας μικρός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη 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 του MEA κρίνεται

απαραίτητη. Όταν διαγνωστεί κύηση, η αγωγή με τον αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να διακοπεί αμέσως και εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ/ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΥΑΙΙ) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί τοξικότητα στα ανθρώπινα έμβρυα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και τοξικότητα στα νεογνά (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Στην περίπτωση έκθεσης σε αναστολείς του ΜΕΑ από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται η εξέταση της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπέρηχο. Νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Λόγω των ανεπαρκών διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τη χρήση της ραμιπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 5.2), η ραμιπρίλη δε συνιστάται και εναλλακτικές αγωγές με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας κατά το θηλασμό πρέπει να προτιμούνται, ειδικά κατά τη γαλουχία ενός νεογνού ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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 πιθανόν να συμβεί ειδικά κατά την έναρξη της αγωγής ή όταν τροποποιείται η αγωγή από άλλα σκευάσματα. Μετά την πρώτη δόση ή επακόλουθες αυξήσεις της δόσης, δε συνιστάται η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανής για αρκετές ώρες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας της ραμιπρίλης περιλαμβάνει επίμονο ξηρό βήχα και αντιδράσεις λόγω υπότασης. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, υπερκαλιαιμία, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, παγκρεατίτιδα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ 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	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>		Ηωσινοφιλία	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας)		Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία

	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
			ας ή ακοκκιοκυτταραιμίας), μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>					Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα
<u>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</u>					Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	Αυξημένο κάλιο αίματος	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη			Μειωμένο νάτριο αίματος
<u>Ψυχιατρικές διαταραχές</u>		Καταθλιπτική διάθεση, άγχος, νευρικότητα, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας	Συγγχυτική Κατάσταση		Διαταραχή στην προσοχή
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	Κεφαλαλγία, ζάλη	Ίλιγγος, παραισθησία, αγευσία, δυσγευσία	Τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας		Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, αίσθηση καύσου,

	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
					παροσμία
<u>Οφθαλμικές διαταραχές</u>		Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης	Επιπεφυκίτιδα		
<u>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</u>			Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές		
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>		Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα			
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>	Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική αρτηριακή πίεση, συγκοπή	Έξαψη	Στένωση των αγγείων, υποπάρδευση, αγγειίτιδα		Φαινόμενο Raynaud
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</u>	Μη παραγωγικές ερεθιστικές βήχας, βρογχίτιδα, ρινοκολπίτιδα, δύσπνοια	Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος, ρινική συμφόρηση			
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>	Φλεγμονή του γαστρεντερικού, διαταραχές της πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος	Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης έχουν πολύ εξαιρετικά αναφερθεί με τους αναστολείς του ΜΕΑ), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοοίδημα του λεπτού εντέρου, άλγος άνω κοιλιακής χώρας συμπεριλαμβανομένου	Γλωσσίτιδα		Αφθώδης στοματίτιδα

	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
		ένης της γαστρίτιδας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία			
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>		Ηπατικά ένζυμα αυξημένα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη	Χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη		Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει σε εξαιρετικές περιπτώσεις)
<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>	Εξάνθημα, ειδικά κηλιδοβλατιδώδες	Αγγειοοίδημα· πολύ εξαιρετικά, η παρεμπόδιση των αεροφόρων οδών λόγω αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση· κνησμός, υπεριδρωσία	Αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, επιδεινωθείσα ψωρίαση, δερματίτιδα ψωριασικού τύπου, πεμφιγοειδές ή λειχηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, αλωπεκία
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού</u>	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	Αρθραλγία			
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>		Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας,			

	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
		αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος			
<u>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</u>		Παροδική ανικανότητα στύσης, μειωμένη γενετήσια ορμή			Γυναικομαστία
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	Θωρακικό άλγος, κόπωση	Πυρεξία	Εξασθένιση		

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της ραμπριλίας παρακολούθηθηκε σε 325 παιδιά και εφήβους, ηλικίας 2-16 ετών κατά τη διάρκεια 2 κλινικών δοκιμών. Παρά το ότι η φύση και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων, η συχνότητα των παρακάτω είναι μεγαλύτερη στα παιδιά:

- Ταχυκαρδία, ρινική συμφόρηση και ρινίτιδα, «συχνές» (δηλ. $\geq 1/100$ έως $< 1/10$) στον παιδιατρικό πληθυσμό και «όχι συχνές» (δηλ. $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) στον ενήλικο πληθυσμό.
- Επιπεφυκίτιδα «συχνή» (δηλ. $\geq 1/100$ έως $< 1/10$) στον παιδιατρικό ενώ «σπάνια» (δηλ. $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) στον ενήλικο πληθυσμό.
- Τρόμος και κνίδωση «όχι συχνές» (δηλ. $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) στον παιδιατρικό πληθυσμό και «σπάνιες» (δηλ. $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) στον ενήλικο πληθυσμό.

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας για τη ραμπριλίη σε παιδιατρικούς ασθενείς δε διαφέρει σημαντικά από το προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπερδοσολογία αναστολέων του ΜΕΑ πιθανόν να περιλαμβάνουν υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή (με σημαντική υπόταση, καταπληξία), βραδυκαρδία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια.

Αντιμετώπιση

Ο ασθενής πρέπει να είναι υπό στενή παρακολούθηση και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν αρχικά αποτοξίνωση (γαστρική πλύση, χορήγηση προσροφητικών ουσιών) και μέτρα που θα αποκαταστήσουν την αιμοδυναμική σταθερότητα, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης άλφα-1 αδρενεργικών αγωνιστών ή αγγειοτασίνης II (αγγειοτενσιναμίδης). Η ραμιπρίλατη, ο δραστικός μεταβολίτης της ραμιπρίλης αφαιρείται ελάχιστα από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύληση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του ΜΕΑ, μόνοι, Κωδικός ATC: C09AA05.

Μηχανισμός δράσης

Η ραμιπρίλατη, ο ενεργός μεταβολίτης του προφαρμάκου ραμιπρίλης, αναστέλλει τη δράση του ένζυμου διπεπτιδυλκαρβοξυπεπτιδάσης I (συνώνυμα: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης· κινινάση II). Στο πλάσμα και στους ιστούς το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην ισχυρά αγγειοσυσταλτική ουσία αγγειοτασίνη II, όπως επίσης και την αποικοδόμηση της ισχυρά αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Ο μειωμένος σχηματισμός της αγγειοτασίνης II και η αναστολή της αποικοδόμησης της βραδυκινίνης οδηγούν στην αγγειοδιαστολή.

Επειδή η αγγειοτασίνη II προκαλεί επίσης απελευθέρωση αλδοστερόνης, η ραμιπρίλατη 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 για τους μη μαύρους ασθενείς.

Φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα (αναφορικά με τις αντιυπερτασικές ιδιότητες)

Αντιυπερτασικές ιδιότητες:

Η χορήγηση ραμιπρίλης προκαλεί σημαντική μείωση της περιφερικής αρτηριακής αντίστασης. Γενικά, δεν παρατηρήθηκαν 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 της αντιυπερτασικής δράσης μιας εφάπαξ δόσης εμφανίζεται 1-2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η μέγιστη δράση μιας εφάπαξ δόσης συνήθως επιτυγχάνεται 3 έως 6 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η αντιυπερτασική δράση μιας εφάπαξ δόσης συνήθως παραμένει για 24 ώρες.

Η μέγιστη αντιυπερτασική δράση μίας συνεχόμενης αγωγής με ραμιπρίλη γενικά είναι ορατή μετά από 3 έως 4 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι η αντιυπερτασική δράση σταθεροποιείται μετά από μακροχρόνια αγωγή διάρκειας 2 ετών.

Ξαφνική διακοπή της ραμιπρίλης δεν προκαλεί ταχεία και απότομη ανατακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Επιπρόσθετα της συνήθους θεραπείας με διουρητικά και κατ' επιλογή καρδιακών γλυκοσιδών, η ραμιπρίλη παρουσίασε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς των λειτουργικών κατηγοριών NYHA II-IV. Το φάρμακο είχε ωφέλιμες επιδράσεις στην αιμοδυναμική της καρδιάς (μειωμένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, μειωμένη ολική περιφερική αγγειακή αντίσταση, αυξημένη

καρδιακή παροχή και βελτιωμένος καρδιακός δείκτης). Ακόμα, μείωσε τη νευροενδοκρινική ενεργοποίηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρδιαγγειακή πρόληψη/Νεφροπροστασία:

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη πρόληψης (η μελέτη HOPE), πραγματοποιήθηκε με την προσθήκη της ραμιπρίλης στην καθιερωμένη θεραπεία σε περισσότερους από 9.200 ασθενείς. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μετά από είτε αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αγγειακής νόσου) ή σακχαρώδους διαβήτη με έναν τουλάχιστον ακόμα παράγοντα κινδύνου (τεκμηριωμένη μικρολευκωματινουρία, υπέρταση, αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας ή κάπνισμα).

Η μελέτη έδειξε ότι η ραμιπρίλη μειώνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου, θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ατομικά ή συνδυασμένα (πρωτεύοντα συνδυασμένα γεγονότα).

Η μελέτη HOPE: Κύρια αποτελέσματα

	Ραμιπρίλη %	Εικονικό φάρμακο %	Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value
Όλοι οι ασθενείς	n=4,645	N=4,652		
Πρωτεύοντα συνδυασμένα γεγονότα	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Ανάγκη επαναγγείωσης	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω ασταθούς στηθάγχης	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Επιπλοκές λόγω διαβήτη	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Η μελέτη MICRO-HOPE, μία προκαθορισμένη υπομελέτη της HOPE, διερεύνησε το αποτέλεσμα της προσθήκης 10 mg ραμιπρίλης στην τρέχουσα θεραπευτική αγωγή έναντι εικονικού φαρμάκου σε 3.577 ασθενείς τουλάχιστον ≥ 55 ετών (χωρίς μέγιστο όριο ηλικίας), η πλειοψηφία των οποίων με διαβήτη τύπου 2 (και τουλάχιστον έναν ακόμα καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου), νορμοτασικούς ή υπερτασικούς.

Η κύρια ανάλυση έδειξε ότι 117 (6,5%) των συμμετεχόντων στη ραμιπρίλη και 149 (8,4%) στο εικονικό φάρμακο ανέπτυξαν έκδηλη νεφροπάθεια, η οποία αντιστοιχεί σε ένα RRR 24%· 95% CI [3-40], $p = 0,027$.

Η μελέτη REIN, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο είχε ως σκοπό να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της αγωγής με ραμιπρίλη στο ρυθμό μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σε 352 νορμοτασικούς ή υπερτασικούς ασθενείς (18-70 ετών) που πάσχουν από ήπια (δηλ. μέση απέκκριση πρωτεϊνών από τα ούρα > 1 και

< 3 g/24ωρο) ή σοβαρή πρωτεϊνουρία (≥ 3 g/24ωρο) λόγω χρόνιας μη-διαβητικής νεφροπάθειας. Και οι δύο υπο-πληθυσμοί διαστρωματώθηκαν προοπτικά.

Η κύρια ανάλυση ασθενών με την πιο σοβαρή πρωτεϊνουρία (η ομάδα διέκοψε πρόωρα λόγω του οφέλους στην ομάδα της ραμιπρίλης) κατέδειξε ότι ο μέσος ρυθμός μείωσης του GFR ανά μήνα ήταν χαμηλότερος με τη ραμιπρίλη από ό,τι με το εικονικό φάρμακο: -0,54 (0,66) έναντι -0,88 (1,03) ml/λεπτό/μήνα, $p = 0,038$. Η εντός της ομάδας διαφορά, ήταν επομένως 0,34 [0,03-0,65] ανά μήνα και περίπου 4 ml/λεπτό/έτος. Το 23,1% των ασθενών στην ομάδα της ραμιπρίλης επέτυχαν το σύνθετο δευτερεύον τελικό σημείο του διπλασιασμού της αρχικής συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού και/ή την τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ανάγκη αιμοδιύλισης ή μεταμόσχευσης νεφρού) έναντι 45,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p = 0,02$).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα του MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και / ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και / ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II.

Ως εκ τούτου, οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων της αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάματα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Δευτερεύουσα πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η μελέτη AIRE συμπεριέλαβε περισσότερους από 2.000 ασθενείς με παροδικά/επιμένοντα κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας μετά από τεκμηριωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αγωγή με τη ραμιπρίλη άρχισε 3 έως 10 ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μελέτη έδειξε ότι μετά από ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης 15 μηνών, η θνησιμότητα στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ραμιπρίλη ήταν 16,9% και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 22,6%. Αυτό υποδεικνύει μία απόλυτη μείωση της θνησιμότητας κατά 5.7% και μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 27% [95% CI (11-40%)].

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που συμπεριέλαβε 244 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση (73% πρωτοπαθή υπέρταση), ηλικίας

6-16 ετών, οι ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση, μέτρια δόση ή υψηλή δόση ραμιπρίλης για την επίτευξη συγκεντρώσεων της ραμιπριλάτης στο πλάσμα αντίστοιχες με το εύρος στους ενήλικες των 1,25 mg, 5 mg και 20 mg με βάση το σωματικό βάρος. Στο τέλος των 4 εβδομάδων, η ραμιπρίλη ήταν μη αποτελεσματική για το τελικό σημείο μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αλλά μείωσε τη διαστολική αρτηριακή πίεση στη μέγιστη δόση. Τόσο οι μέτριες, όσο και οι υψηλές δόσεις της ραμιπρίλης έδειξαν σημαντική μείωση και της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στα παιδιά με επιβεβαιωμένη υπέρταση.

Το αποτέλεσμα αυτό δεν εμφανίστηκε σε μια 4 εβδομάδων, κλιμακούμενης δόσης, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη απόσυρσης σε 218 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-16 ετών (75% πρωτοπαθή υπέρταση), όπου τόσο η διαστολική, όσο και η συστολική πίεση έδειξαν μια μέτρια αναπήδηση, αλλά όχι μια στατιστικά σημαντική επάνοδο στη μέτρηση αναφοράς, σε όλα τα επίπεδα δόσης ραμιπρίλης που εξετάστηκαν [χαμηλή δόση (0,625 mg – 2,5 mg), μέτρια δόση (2,5 mg – 10 mg) ή υψηλή δόση (5 mg – 20 mg)] βάσει του βάρους. Η ραμιπρίλη δεν είχε μια γραμμική ανταπόκριση στη δόση στον παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ραμιπρίλη χορηγούμενη από του στόματος απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα: η μέγιστη συγκέντρωση της ραμιπρίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 1 ώρα. Όπως μετρήθηκε από την ανεύρεση στα ούρα, ο βαθμός απορρόφησης είναι τουλάχιστον 56% και δεν επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού μεταβολίτη ραμιπριλάτη μετά την από του στόματος χορήγηση 2,5 mg και 5 mg ραμιπρίλης είναι 45%.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης στο πλάσμα, του μοναδικού δραστικού μεταβολίτη της ραμιπρίλης, επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες μετά τη λήψη της ραμιπρίλης. Κατάσταση ισορροπίας συγκέντρωσης ραμιπριλάτης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ ημερησία δόση, με τις συνήθεις δόσεις της ραμιπρίλης, επιτυγχάνονται περίπου κατά την τέταρτη ημέρα της αγωγής.

Κατανομή

Η σύνδεση της ραμιπρίλης με τις πρωτεΐνες του ορού είναι περίπου 73% και εκείνη της ραμιπριλάτης περίπου 56%.

Βιομετασχηματισμός

Η ραμιπρίλη μεταβολίζεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου στη ραμιπριλάτη και στον εστέρα δικετοπιπεραζίνης, στο δικετοπιπεραζινικό οξύ και στα γλυκουρονίδια της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης.

Αποβολή

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κυρίως νεφρική.

Η συγκέντρωση ραμιπριλάτης στο πλάσμα μειώνεται με πολυφασικό τρόπο. Λόγω του ισχυρού, κεκορεσμένου δεσμού με το MEA και το βραδύ διαχωρισμό από το ένζυμο, η ραμιπριλάτη παρουσιάζει μία παρατεταμένη τελική φάση αποβολής με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Μετά από επαναλαμβανόμενες εφάπαξ ημερήσιες δόσεις ραμιπρίλης, ο «αποτελεσματικός» χρόνος ημιζωής των συγκεντρώσεων ραμιπριλάτης ήταν 13 έως 17 ώρες για δόσεις των 5-10 mg και μεγαλύτερος για τις χαμηλότερες δόσεις των 1,25-2,5 mg. Η διαφορά σχετίζεται με την ικανότητα κορεσμού του ενζύμου όταν δεσμεύει τη ραμιπριλάτη.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)

Όταν υπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η αποβολή της ραμιπριλάτης από τους νεφρούς μειώνεται και η κάθαρση της ραμιπριλάτης από τους νεφρούς συνδέεται αναλογικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης στο πλάσμα, οι οποίες μειώνονται πιο αργά από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, ο μεταβολισμός της ραμιπριλίνης σε ραμιπριλάτη καθυστέρησε, λόγω μειωμένης δραστηριότητας των ηπατικών εστερασών και τα επίπεδα ραμιπριλίνης στο πλάσμα σε αυτούς τους ασθενείς ήταν αυξημένα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο, δεν είναι διαφορετικές από εκείνες που εμφανίζονται σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Γαλουχία

Μία εφάπαξ από του στόματος δόση ραμιπριλίνης επέφερε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ραμιπριλίνης και του μεταβολίτη της στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, το αποτέλεσμα των πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ραμιπριλίνης μελετήθηκε σε 30 παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς, ηλικίας 2-16 ετών, με βάρος ≥ 10 kg. Μετά από δόσεις των 0,05 έως 0,2 mg/kg, η ραμιπρίλη μεταβολίστηκε γρήγορα και εκτεταμένα στη ραμιπριλάτη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης στο πλάσμα υπήρξαν εντός 2-3 ωρών. Η κάθαρση της ραμιπριλάτης ήταν υψηλά σχετιζόμενη με το λογάριθμο («log») του σωματικού βάρους ($p < 0,01$), καθώς και με της δόσης ($p < 0,001$). Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής αυξανόταν με την αυξανόμενη ηλικία του παιδιού για την κάθε κατηγορία δόσης. Η δόση των 0,05 mg/kg σε παιδιά πέτυχε επίπεδα έκθεσης συγκρινόμενα με εκείνα των ενηλίκων υπό αγωγή με 5 mg ραμιπριλίνης. Η δόση του 0,2 mg/kg σε παιδιά είχε ως αποτέλεσμα επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά ημέρα στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η από του στόματος χορήγηση ραμιπριλίνης έχει διαπιστωθεί ότι είναι ανεξάρτητη από οξεία τοξικότητα σε τρωκτικά και σκύλους. Μελέτες που έχουν συμπεριλάβει χρόνια, από του στόματος χορήγηση, έχουν πραγματοποιηθεί σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Ενδείξεις μεταβολών των ηλεκτρολυτών και αλλαγών στην αιματολογική εικόνα έχουν διαπιστωθεί στα 3 είδη.

Σαν έκφραση της φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας της ραμιπριλίνης, παρατηρήθηκε έντονη μεγέθυνση της παρασπειραματικής συσκευής σε σκύλους και πιθήκους σε ημερήσιες δόσεις από 250 mg/kg/ημέρα. Οι αρουραίοι, οι σκύλοι και οι πιθήκοι ανέχτηκαν ημερήσιες δόσεις των 2, 2,5 και 8 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, χωρίς επιβλαβείς συνέπειες. Μη αναστρέψιμη βλάβη των νεφρών παρατηρήθηκε σε πολύ νεαρούς αρουραίους που έλαβαν μια εφάπαξ δόση ραμιπριλίνης. Οι μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή δεν αποκάλυψαν τερατογόνες ιδιότητες σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους.

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε ούτε στους άρρενες ούτε στους θήλειους αρουραίους.

Η χορήγηση ραμιπριλίνης σε θήλειους αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας κατέληξε σε μη ανατάξιμες νεφρικές βλάβες (μεγέθυνση της νεφρικής πυέλου) στους απογόνους σε ημερήσιες δόσεις των 50 mg/kg σωματικού βάρους και πάνω.

Εκτεταμένες μελέτες μετάλλαξης, όπου χρησιμοποιήθηκαν διάφορα συστήματα δοκιμασιών, δεν εμφάνισαν κάποια ένδειξη ότι η ραμιπρίλη έχει μεταλλαξιογόνες ή γενοτοξικές ιδιότητες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο ανθρακικό όξινο
Υπρομελλόζη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Άμυλο προζελατινοποιημένο
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 1,25 mg: Συσκευασίες των 30 δισκίων σε κυψέλες από Alu/Alu.

Δισκία 2,5 mg και 5 mg: Συσκευασίες των 20 και 30 δισκίων σε κυψέλες από Alu/Alu.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκίο 1,25 mg: 50509/25-06-2014

Δισκίο 2,5 mg: 106806/14/31-10-2016

Δισκίο 5 mg: 1700/15/31-10-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Δισκίο 1,25 mg: 22-05-2007 / 20-2-2013

Δισκίο 2,5 mg: 22-05-2007 / 20-2-2013

Δισκίο 5 mg: 22-05-2007 / 20-2-2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούνιος 2017