

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Piramil 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.

Piramil Plus (5+25) mg: Λευκό, επίμηκες, με διπλή όψη, και οι δύο πλευρές με χαραγή. Ανάγλυφο στη μία πλευρά το «R 30».

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

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

Δοσολογία

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

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

Το Piramil Plus πρέπει να καταπίνεται με υγρό. Δεν πρέπει να μασάται ή να θρυμματίζεται.

Ενήλικες

Η δόση 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 δόσης με ένα από τα συστατικά.

Το Piramil Plus πρέπει να αρχίσει στη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση. 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 Piramil Plus.

Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατή η διακοπή, συνιστάται η θεραπεία να ξεκινήσει με τη μικρότερη δυνατή δόση ραμιπρίλης (1,25 mg ημερησίως) σε ένα ελεύθερο συνδυασμό. Συνιστάται, στη συνέχεια, η μετάβαση να γίνει με μια αρχική ημερήσια δόση που να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg ραμιπρίλης / 12,5

mg υδροχλωροθειαζίδης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Píramil 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 Píramil 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.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η αγωγή με Píramil 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 Píramil 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 Píramil Plus δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του MEA (Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγιοτασίνης), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε άλλα θειαζιδικά διουρητικά, στις σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στη παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αγγειοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοιδήματος με αναστολείς του MEA 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
- Δεύτερο και τρίτο 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 Píramil Plus (βλ. παράγραφο 4.4)
- Σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια.
- Η ταυτόχρονη χρήση του Píramil Plus με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης. Το Píramil Plus δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης. (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 4.5).

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 για οξεία έκδηλη πτώση 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 αντιροπούμενη 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 αλάτων (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).

- *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*

Βλέπε παράγραφο 4.2.

- *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

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 δόση 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 ή με νεφροαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με αιμοδυναμικά σχετική μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

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, υπονατρία και υπογλυκαιμία 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 του 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 υπονατρία εξ αιτιών. 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 την απέκκριση μαγνησίου από τα ούρα, η οποία πιθανόν να οδηγήσει σε υπομαγνησιαιμία.

Παρακολούθηση ηλεκτρολυτών: υπερκαλιαιμία

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Σε μερικούς ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένου του Piramil Plus έχει παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, ηλικίας άνω των 70 ετών, μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη ή συν-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος ή καταστάσεις όπως αφυδάτωση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση ηλεκτρολυτών: υπονατρία

Το Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης της Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH) και η επακόλουθη υπονατρία έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς υπό θεραπεία με ραμιπρίλη. Συνιστάται τα επίπεδα νατρίου στον ορό να παρακολουθούνται τακτικά στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς που είναι σε κίνδυνο υπονατρίαμίας.

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.

Υπερασβεστιαμία

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

Αγγειοοίδημα

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειοοιδήματος. Η θεραπεία με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του Piramil Plus. Η θεραπεία με Piramil Plus δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του MEA με ρασεκαδοτρίλη, αναστολείς του mTOR (στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά) (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με ρασεκαδοτρίλη, αναστολέα mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει έναν αναστολέα του MEA.

Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, το Piramil 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 MEA, συμπεριλαμβανομένου του Piramil Plus (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Τα συμπτώματα του εντερικού αγγειοοιδήματος υποχωρούν μετά τη διακοπή του αναστολέα του MEA.

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 MEA. Παροδική διακοπή του Piramil 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. ερυθματώδης 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).

Οξεία μυωπία και γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, μπορεί να προκαλέσει μία ιδιοσυγκρασιακού τύπου αντίδραση, η οποία οδηγεί σε οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό πόνο και συνήθως εμφανίζονται μέσα στις πρώτες ώρες ή έως τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Εάν δεν χορηγηθεί αγωγή, το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η κύρια θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν πιο άμεσα. Μπορεί να χρειαστεί να εξετασθεί ταχεία ιατρική ή χειρουργική θεραπεία, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει ανεξέλεγκτη. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδες ή πενικιλίνες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Φυλετικές διαφορές

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

Όπως και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η ραμπριλίλη 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 δόσης 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.

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

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

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

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

Άλλες

Αντιδράσεις ευαισθησίας πιθανόν να εμφανιστούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργιών ή

βρογχικού άσθματος. Έχει αναφερθεί η πιθανότητα παρόξυνσης ή ενεργοποίησης του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλσικιρένης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανόμενης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

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 αιμοδιύλισης ή κάποιου αντιυπερτασικού παράγοντα άλλης κατηγορίας.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο και άλλες δραστηρικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών της Αγγειοτασίνης II, τακρόλιμους, κυκλοσπορίνης, ηπαρίνης) που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος: Πιθανόν να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία· επομένως απαιτείται στενή παρακολούθηση του καλίου ορού.

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραμιπρίλη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετένη, ή αμιλορίδη), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Προσοχή πρέπει επίσης να δίδεται όταν η ραμιπρίλη συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και συν-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της ραμιπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δε συνιστάται. Εάν η συγχωρήγηση ενδείκνυται, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Κυκλοσπορίνη: Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων MEA με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Ηπαρίνη: Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων MEA με ηπαρίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. διουρητικά) και άλλες ουσίες που πιθανόν μειώνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νιτρόδη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναισθητικά, οξεία λήψη οιοπνευματωδών, 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.

Επιπλέον, η επίδραση των αγγειοσυσταλτικών συμπαθομιμητικών μπορεί να εξασθενήσει από την υδροχλωροθειαζίδη.

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 φαρμακευτικών προϊόντων. 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 Piramil 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, καρβενoxολόνη, μεγάλες ποσότητες γλυκώριζας, 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, υπομαγνησταιμία).

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 προϊόντα.

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 υπονατρίαμίας λόγω αθροιστικής δράσης με την υδροχλωροθειαζίδη.

Σκιαγραφικές ουσίες 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 σκιαγραφικών ουσιών που περιέχουν ιώδιο.

Πενικιλίνη: Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια και μειώνει την απέκκριση της πενικιλίνης.

Κινίνη: Η υδροχλωροθειαζίδη μειώνει την απέκκριση της κινίνης.

Ηπαρίνη: Πιθανή αύξηση συγκέντρωσης καλίου του αίματος.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοσπασμού: Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοσπασμού (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με αναστολέα NEP (νεπριλυσίνη), όπως ρασεκαδοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και βιλνταγλιπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοσπασμό. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση Piramil 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 MEA 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 MEA κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η αγωγή με αναστολείς MEA πρέπει να διακοπεί αμέσως και εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα του MEA/ανταγωνιστή των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AYAI) 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) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3). Εάν υπάρξει έκθεση σε αναστολέα του MEA από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπέρηχο. Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς του MEA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

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

Θηλασμός

Το Piramil Plus αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

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

Οι διαθέσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση της ραμιπρίλης κατά τη γαλουχία είναι ανεπαρκείς και πρέπει να προτιμώνται εναλλακτικές αγωγές με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας κατά το θηλασμό, ειδικά 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 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 μηχανήματος).

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, δεν συνιστάται η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων για αρκετές ώρες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της ραμπιρίλης + υδροχλωροθειαζίδης περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στα πλαίσια υπότασης και/ή της έλλειψης υγρών από την αυξημένη διούρηση. Η δραστική ουσία ραμπιρίλη 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.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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 (δε μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)				Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)*

Καρδιακές διαταραχές		Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα		Εμφραγμα 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 συμπεριλαμβανομένης της ακοκκιοκυτταραιμίας, πανκυτταροπενία, ηωσινοφιλία, Αιμοσυμπύκνωση στα πλαίσια μείωσης υγρών
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη	Ίλιγγος, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας, αίσθημα καύσου, δυσγευσία, αγευσία		Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, παροσμία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, επιπεφυκίτιδα		Ξανθοψία, μειωμένη παραγωγή δακρύων λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
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	Ρινοκολίτιδα, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση		Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος, Αλλεργική κυψελιδίτιδα, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		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 εντέρου Σιαλαδενίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος		Επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, διάμεση νεφρίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης

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, κνίδωση, συστηματικός ερυθματώδης λύκος λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία		Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί Μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, τέτανος λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
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 υδροχλωροθειαζίδης	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη, Μειωμένο κάλιο αίματος, δίψα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης	Αυξημένο κάλιο αίματος λόγω της ραμιπρίλης	Μειωμένο νάτριο αίματος, Γλυκοζουρία, μεταβολική αλκάλωση, υποχλωραιμία, υπομαγνησιαιμία, υπερασβεστιαίμία, αφυδάτωση λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
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, εξασθένηση	Θωρακικό άλγος, πυρεξία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στη ραμπιρίλη ή αναφυλακτική αντίδραση στην υδροχλωροθειαζίδη, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει πολύ εξαιρετικά) αυξημένα ηπατικά ένζυμα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη, Λιθώδης 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 συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας		Κατάσταση σύγχυσης, ανησυχία, διαταραχή στην προσοχή

*Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4

και 5.1).

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +302132040380/337, Φαξ: +302106549585, 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, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία, μείωση της συνείδησης συμπεριλαμβανόμενου του κώματος, εγκεφαλικούς σπασμούς, παρέσεις και παραλυτικό ειλέο.

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

Θεραπεία

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 II (αγγειοτενσιναμίδιο). Η ραμιπρίλατη, ο δραστικός μεταβολίτης της ραμιπρίλης αφαιρείται ελάχιστα από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύληση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, Ραμιπρίλη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09B A05

Μηχανισμός δράσης

Ραμιπρίλη

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

Επειδή η αγγειοτασίνη II διεγείρει επίσης την 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) υπέρτασικούς ασθενείς (συνήθως υπέρτασικός 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 σωληνάκια. 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 II.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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 αντιροπιστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Στους περισσότερους ασθενείς η έναρξη του αντιυπερτασικού αποτελέσματος μιας εφάπαξ δόσης εμφανίζεται 1-2 ώρες μετά την από 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 διάρκειας 2 ετών.

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

Υδροχλωροθειαζίδη

Με την υδροχλωροθειαζίδη, η έναρξη της διούρησης εμφανίζεται περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη και η μέγιστη 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 δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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 MEA με ένα θειαζιδικό διουρητικό παράγει ένα συνεργιστικό αποτέλεσμα και επιπλέον μειώνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που προκαλείται από το διουρητικό μόνο του.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης αλδοστερόνης (RAAS)

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] και η VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) εξέτασαν τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα 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 σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, τα αποτελέσματα αυτά 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 που σχεδιάστηκε για να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω του 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 συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) ήταν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 άτομα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ($\geq 50,000$ mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25,000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

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.

Βιομετασχηματισμός

Η ραμιπρίλη μεταβολίζεται σχεδόν εξολοκλήρου στη ραμιπριλάτη και στον εστέρα δικετοπιπεραζίνης, το 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 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 ημερησίως δόσεις ραμιπριλίας, 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 ραμιπριλίας επέφερε επίπεδα ραμιπριλίας και του μεταβολίτη της που δεν εντοπίζονταν στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, το αποτέλεσμα πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστό.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

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.

Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2)

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ο μεταβολισμός της ραμιπριλίας σε ραμιπριλάτη καθυστέρησε λόγω μειωμένης δράσης των ηπατικών εστερασών και τα επίπεδα ραμιπριλίας 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%.

Βιομετασχηματισμός

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.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε 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.

Ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)

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

Ραμιπριλή και Υδροχλωροθειαζίδη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ραμπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα τους. 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 ραμπρίλης 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

Υπρομελλόζη
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Νάτριο ανθρακικό όξινο
Νάτριο στεατυλοφοσφομαρικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Κυψέλη (blister): Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Περιέκτης HDPE: Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) (aluminium/aluminium) μέσα σε χάρτινο κουτί ή φιάλη HDPE. Η φιάλη κλείνει με βιδωτό πώμα πολυπροπυλενίου με αφυγραντικό (γέλη σιλικόνης, λευκή).

Κυψέλη (blister) + Περιέκτης HDPE:

Συσκευασίες που περιέχουν: 14, 20, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται 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

44590/22-6-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιουλίου 2005
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 22 Ιουνίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ