**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1 . ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

RAMI-AMLO, 2,5 mg/5 mg , καψάκιο, σκληρό
RAMI-AMLO, 5 mg/5 mg , καψάκιο, σκληρό
RAMI-AMLO, 5 mg/10 mg , καψάκιο, σκληρό
RAMI-AMLO, 10 mg/5 mg , καψάκιο, σκληρό
RAMI-AMLO, 10 mg/10 mg , καψάκιο, σκληρό

**2 . ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**
RAMI-AMLO, 2,5 mg / 5 mg , καψάκιο, σκληρό: κάθε καψάκιο περιέχει 2,5 mg ραμιπρίλης και αμλοδιπίνη βεσυλική ισοδύναμη με 5 mg αμλοδιπίνης.
RAMI-AMLO, 5 mg / 5 mg, καψάκιο, σκληρό: κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg ραμιπρίλης και αμλοδιπίνη βεσυλική ισοδύναμη με 5 mg αμλοδιπίνης.
RAMI-AMLO, 5 mg / 10mg, καψάκιο, σκληρό: κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg ραμιπρίλης και αμλοδιπίνη βεσυλική ισοδύναμη με 10mg αμλοδιπίνης.
RAMI-AMLO, 10mg / 5 mg, καψάκιο, σκληρό: κάθε καψάκιο περιέχει 10mg ραμιπρίλης και αμλοδιπίνη βεσυλική ισοδύναμη με 5 mg αμλοδιπίνης.
RAMI-AMLO, 10mg / 10mg, καψάκιο, σκληρό: κάθε καψάκιο περιέχει 10mg ραμιπρίλης και αμλοδιπίνη βεσυλική ισοδύναμη με 10mg αμλοδιπίνης.

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

**3 . ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**
Καψάκιο, σκληρό

RAMI-AMLO, 2,5 mg / 5 mg , καψάκιο, σκληρό : σκληρά καψάκια ζελατίνης , μεγέθους Νο.1 , κάλυμμα : αδιαφανές με απαλό ροζ χρώμα, σώμα : αδιαφανές με λευκό χρώμα . Περιεχόμενο των καψακίων : λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη.

RAMI-AMLO, 5 mg / 5 mg , καψάκιο, σκληρό : σκληρά καψάκια ζελατίνης , μεγέθους Νο.1 , κάλυμμα : αδιαφανές με ροζ χρώμα, σώμα : αδιαφανές με λευκό χρώμα . Περιεχόμενο των καψακίων : λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη .

RAMI-AMLO, 5 mg / 10 mg , καψάκιο, σκληρό : σκληρά καψάκια ζελατίνης , μεγέθους Νο.1 , κάλυμμα : αδιαφανές με κόκκινο - καφέ χρώμα, σώμα : αδιαφανές με λευκό χρώμα. Περιεχόμενο των καψακίων : λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη .

RAMI-AMLO, 10 mg / 5 mg , καψάκιο, σκληρό : σκληρά καψάκια ζελατίνης , μεγέθους Νο.1 , κάλυμμα : αδιαφανές με σκούρο ροζ χρώμα, σώμα : αδιαφανές με λευκό χρώμα . Περιεχόμενο των καψακίων : λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη .

RAMI-AMLO, 10 mg / 10 mg , καψάκιο, σκληρό : σκληρά καψάκια ζελατίνης , μεγέθους Νο.1 , κάλυμμα : αδιαφανές με καφέ χρώμα, σώμα : αδιαφανές με λευκό χρώμα. Περιεχόμενο των καψακίων : λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**
Θεραπεία της υπέρτασης σε ενήλικες.

Το RAMI-AMLO ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με τη ραμιπρίλη και την αμπλοδιπίνη χορηγούμενες ταυτόχρονα στην ίδια δόση.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**Δοσολογία

Το RAMI-AMLO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την έναρξη της θεραπείας της υπέρτασης. Οι δόσεις κάθε επιμέρους συστατικού θα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.
Αν χρειαστεί αλλαγή της δόσης, η δοσολογία πρέπει πρώτα να καθορίζεται μεμονωμένα με τη χρήση των επιμέρους συστατικών ραμιπρίλη και αμλοδιπίνη, και μετά την καθιέρωσή τους, θα μπορούσε να αλλάξει σε RAMI-AMLO.

Η συνιστώμενη δόση είναι μία κάψουλα ημερησίως. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι ένα καψάκιο 10 mg/10 mg.

*Ειδικοί πληθυσμοί*
*Νεφρική δυσλειτουργία*Για να βρεθεί η βέλτιστη δόση έναρξης και συντήρησης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με τη χρήση των επιμέρους συστατικών αμλοδιπίνης και ραμιπρίλης.
Η ραμιπρίλη απομακρύνεται ελαφρώς με αιμοκάθαρση. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται λίγες ώρες μετά την αιμοκάθαρση.
Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.
Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RAMI-AMLO . Σε περίπτωση επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας , η χρήση του RAMI-AMLO θα πρέπει να διακόπτεται και να αντικαθίσταται από τα επιμέρους συστατικά με επαρκή ρύθμιση.

*Ηπατική δυσλειτουργία*Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2,5 mg ραμιπρίλης.

*Ηλικιωμένοι*Χαμηλότερη αρχική δόση συνιστάται σε ηλικιωμένους και η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή .

*Παιδιατρικός πληθυσμός*Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του RAMI-AMLO σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί .
Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 , 5.1 , 5.2 και 5.3 , αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

*Τρόπος χορήγησης*Δεδομένου ότι η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση της ραμιπρίλης και της αμλοδιπίνης, το RAMI-AMLO μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα. Συνιστάται το RAMI-AMLO να λαμβάνεται την ίδια ώρα της ημέρας.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία σε ραμιπρίλη, αμλοδιπίνη, άλλoυς αναστολείς ΜΕΑ (Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης), παράγωγα διυδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σχετικές με τη ραμιπρίλη

- Η ραμιπρίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με φάρμακα που περιέχουν αλισκιρένη σε ασθενείς με διαβήτη ή με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <60 ml/min/1.73 m2) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

- Ιστορικό αγγειοοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοοιδήματος με αναστολείς του ΜΕΑ ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ).

- 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 νεφρικής αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό

- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

- Yποτασικές ή αιμοδυναμικά ασταθείς καταστάσεις.

Σχετικές με την αμλοδιπίνη

* υπόταση βαριάς μορφής
* καταπληξία (συμπεριλαμβανομένου της καρδιογενούς καταπληξίας)
* απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (π.χ. αορτική στένωση υψηλού βαθμού)
* αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

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

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με διουρητικά επειδή αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν έλλειμμα όγκου και / ή ηλεκρολυτών. Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού.

Σχετικές με τη ραμιπρίλη

*Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ/RAAS):*

Διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ συνδυάζοντας το RAMI-AMLO με την αλισκιρένη δε συνιστάται, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης υπότασης και υπερκαλιαιμίας και μεταβολών στη νεφρική λειτουργία. Η χρήση του RAMI-AMLO σε συνδυασμό με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <60 ml/min/1.73 m2) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

*Κύηση:* Η χορήγηση των αναστολέων του ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ασθενείς οι οποίες προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβαίνουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, με τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της αγωγής με αναστολείς του ΜΕΑ κρίνεται ως σημαντική. Όταν διαπιστώνεται κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ 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-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι σε κίνδυνο μίας οξείας έκδηλης πτώσης της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας λόγω της αναστολής του ΜΕΑ, ειδικά όταν ένας αναστολέας του ΜΕΑ ή ένα συγχορηγούμενο διουρητικό χορηγούνται για πρώτη φορά ή στην πρώτη αύξηση της δόσης.

Η σημαντική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης θα πρέπει να αναμένεται και η ιατρική παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητες, όπως για παράδειγμα στους:

* ασθενείς με σοβαρή υπέρταση
* ασθενείς με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
* ασθενείς με αιμοδυναμικά σχετική παρεμπόδιση της αριστερής κοιλιακής εισροής ή εκροής (π.χ. στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας)
* ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας με δεύτερο λειτουργικό νεφρό
* ασθενείς 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).

* Παροδική ή εμμένουσα καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου
* Ασθενείς σε κίνδυνο καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας στην περίπτωση οξείας υπότασης. Η αρχική φάση της αγωγής απαιτεί ειδική ιατρική παρακολούθηση.
* *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Βλ. παράγραφο 4.2.

*Χειρουργική επέμβαση*

Συνιστάται, όταν είναι εφικτό, η διακοπή της θεραπείας με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, όπως η ραμιπρίλη, 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 πρέπει να προσαρμόζεται, ειδικά κατά τις 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 ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8). Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, η ραμιπρίλη 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 ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (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 ΜΕΑ. Η προσωρινή διακοπή της ραμιπρίλης θα πρέπει να εξεταστεί πριν την απευαισθητοποίηση.

*Υπερκαλιαιμία*

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

*Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία*

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

*Φυλετικές διαφορές*

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

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

*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.

Σχετικές με την αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει προσδιοριστεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια*

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σοβαρού βαθμού (κατηγορίας ΙΙΙ και IV κατά ΝΥΗΑ), η αναφερόμενη συχνότητα του πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν αυξημένη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλέπε λήμμα 5.1). Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και την θνητότητα.

*Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας*

Ο χρόνος ημιζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης πρέπει, επομένως, να ξεκινήσει από το κατώτερο επίπεδο του εύρους δοσολογίας και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, τόσο για την αρχική θεραπεία αλλά και όταν αυξάνεται η δόση. Μπορεί να απαιτείται αργή τιτλοποίηση της δόσης και προσεκτική παρακολούθηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η αύξηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

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

Σχετικές με τη ραμιπρίλη

*Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται*

Φάρμακα που περιέχουν αλισκιρένη: Ο συνδυασμός του RAMI-AMLO με φάρμακα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) <60 ml/min/1.73 m2) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5), και δε συνιστάται σε άλλους ασθενείς.

Εξωσωματικές θεραπείες 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 θειϊκή δεξτράνη, λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών αναφυλακτοειδών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν απαιτείται μία ανάλογη θεραπεία, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση ενός διαφορετικού τύπου μεμβράνης αιμοδιύλησης ή 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 Αγγειοτενσίνης ΙΙ, της τριμεθοπρίμης, του τακρόλιμους, της κυκλοσπορίνης): Πιθανόν να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία, επομένως απαιτείται στενή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

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

Αγγειοσυσταλτικά συμπαθητικομιμητικά και άλλες ουσίες (π.χ. ισοπροτερενόλη, δοβουταμίνη, ντοπαμίνη, επινεφρίνη) που πιθανόν να ελαττώνουν την αντιυπερτασική δράση της ραμιπρίλης: Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

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

Άλατα λιθίου: Η απέκκριση του λιθίου πιθανόν να ελαττωθεί από τους αναστολείς του ΜΕΑ 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 της ραμιπρίλης πρέπει να αναμένεται. Επιπλέον, η ταυτόχρονη αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ πιθανόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου του αίματος.

Σχετικές με την αμλοδιπίνη

*Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη*

Αναστολείς του CYP3A4: Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

Επαγωγείς του CYP3A4: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό βαλσαμόχορτο) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Δαντρολένιο (έγχυση): Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής κατέρρειψη σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

*Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στη δράση άλλων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων με αντιυπερτασικές ιδιότητες.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαρφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Σιμβαστατίνη: Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση κατά 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη σε σύγκριση με σιμβαστατίνη μόνη της. Περιορίστε τη δόση σιμβαστατίνης 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που τους χορηγείται αμλοδιπίνη.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Λαμβανομένων υπόψη των επιδράσεων των επιμερών συστατικών σε αυτό το προϊόν συνδυασμού για την κύηση και τη γαλουχία:
To RAMI-AMLO δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης και αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης.
To RAMI-AMLO δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το αν θα συνεχιστεί / διακοπεί ο θηλασμός ή να συνεχιστεί / διακοπεί η θεραπεία με τo RAMI-AMLO, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα.

*Κύηση*

Σχετικά με τη ραμιπρίλη

Η χρήση των αναστολέων ΜΕΑ 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 και 4.4)

Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν είναι συμπερασματικά· ωστόσο, μία μικρή αύξηση του κινδύνου 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 εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται ως απαραίτητη. Όταν διαγνωστεί κύηση, η αγωγή με τον αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να διακοπεί αμέσως και εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑκατά τη διάρκεια του δεύτερου και του 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. παράγραφο 5.3). Στην περίπτωση έκθεσης σε αναστολέα του ΜΕΑ από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται η εξέταση της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπέρηχο. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης σε ανθρώπους κατά την διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε λήμμα 5.3).

Η χρήση της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική, και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο.

*Θηλασμός*

Σχετικά με τη ραμιπρίλη

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

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Δεν είναι γνωστό εάν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα, στην περίπτωση που θα πρέπει να ληφθεί απόφαση για την συνέχιση ή μη του θηλασμού για το παιδί και τη συνέχιση ή μη της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα.

*Γονιμότητα*

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

Το RAMI-AMLO μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. συμπτώματα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως η ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση) 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 κατά τη μετάβαση σε αυτήν την αγωγή από άλλα σκευάσματα. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το προφίλ ασφάλειας της ραμιπρίλης περιλαμβάνει επίμονο ξηρό βήχα και αντιδράσεις λόγω υπότασης. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την καταπληξία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειοοίδημα, την υπερκαλιαιμία, τη νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, την παγκρεατίτιδα, τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και την ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την αμλοδιπίνη είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα του αστραγάλου, οίδημα και κόπωση.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ραμιπρίλη και αμλοδιπίνη μεμονωμένα:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργανικού συστήματος** | **Συχνότητα** | **Ραμιπρίλη** | **Αμλοδιπίνη** |
| Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος  | Όχι συχνές  | Ηωσινοφιλία |  |
| Σπάνιες | Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας), μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων  |  |
| Πολύ σπάνιες |  | Λευκοπενία, θρομβοπενία |
| Όχι γνωστές | Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία  |  |
| Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος  | Πολύ σπάνιες |  | Αλλεργικές αντιδράσεις  |
| Όχι γνωστές | Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα  |  |
| Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης  | Συχνές | Αυξημένο κάλιο αίματος  |  |
| Όχι συχνές | Ανορεξία, μειωμένη όρεξη  |  |
| Πολύ σπάνιες |  | Υπεργλυκαιμία  |
| Όχι γνωστές | Μειωμένο νάτριο αίματος  |  |
| Ψυχιατρικές Διαταραχές  | Όχι συχνές | Καταθλιπτική διάθεση, άγχος, νευρικότητα, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας | Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη  |
| Σπάνιες | Κατάσταση σύγχυσης  | Σύγχυση  |
| Όχι γνωστές | Διαταραχή στην προσοχή  |  |
| Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος  | Συχνές | Κεφαλαλγία, ζάλη  | Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)  |
|  | Όχι συχνές | Ίλιγγος, παραισθησία, αγευσία, δυσγευσία | Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία  |
| Σπάνιες | Τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας  |  |
| Πολύ σπάνιες |  | Υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια  |
| Όχι γνωστές | Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, αίσθηση καύσου, παροσμία |  |
| Οφθαλμικές Διαταραχές  | Όχι συχνές | Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης  | Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)  |
| Σπάνιες | Επιπεφυκίτιδα  |  |
| Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου  | Όχι συχνές |  | Εμβοές |
| Σπάνιες | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές |  |
| Καρδιακές Διαταραχές  | Συχνές |  | Αίσθημα παλμών  |
| Όχι συχνές | Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα |  |
| Πολύ σπάνιες |  | Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής)  |
| Αγγειακές Διαταραχές  | Συχνές | Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση αίματος, συγκοπή  | Έξαψη  |
| Όχι συχνές | Έξαψη  | Υπόταση  |
| Σπάνιες | Στένωση των αγγείων, υποδιήθηση, αγγειίτιδα  |  |
| Πολύ σπάνιες |  | Αγγειίτιδα  |
| Όχι γνωστές | Φαινόμενο Raynaud |  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου | Συχνές | Μη παραγωγικός ερεθιστικός βήχας, βρογχίτιδα, ρινοκολπίτιδα, δύσπνοια  |  |
| Όχι συχνές | Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος, ρινική συμφόρηση  | Δύσπνοια, ρινίτιδα  |
| Πολύ σπάνιες |  | Βήχας  |
| Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος  | Συχνές | Φλεγμονή του γαστρεντερικού, διαταραχές της πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος  | Κοιλιακό άλγος, ναυτία  |
| Όχι συχνές | Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης έχουν πολύ εξαιρετικά αναφερθεί με τους αναστολείς του ΜΕΑ), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοοίδημα του λεπτού εντέρου, άλγος άνω κοιλιακής χώρας συμπεριλαμβανομένης της γαστρίτιδας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία  | Έμετος, Δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας), ξηροστομία  |
| Σπάνιες | Γλωσσίτιδα  |  |
| Πολύ σπάνιες |  | Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων  |
| Όχι γνωστές | Αφθώδης στοματίτιδα  |  |
| Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων  | Όχι συχνές | Ηπατικά ένζυμα αυξημένα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη |  |
| Σπάνιες | Χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη  |  |
| Πολύ σπάνιες |  | Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα\*  |
| Όχι γνωστές | Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις)  |  |
| Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού  | Συχνές | Εξάνθημα, ειδικά κηλιδοβλατιδώδες |  |
|  | Όχι συχνές | Αγγειοοίδημα, σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις, η παρεμπόδιση των αεροφόρων οδών λόγω αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση, κνησμός, υπεριδρωσία | Αλωπεκία, πορφύρα, αποχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα  |
|  | Σπάνιες | Αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση  |  |
|  | Πολύ σπάνιες | Αντίδραση φωτοευαισθησίας  | Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Όχι γνωστές | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, επιδεινωθείσα ψωρίαση, δερματίτιδα ψωριασικού τύπου, πεμφιγοειδές ή λειχηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, αλωπεκία |  |
|  |
|  |  |  |
| Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού  | Συχνές | Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία  | Οίδημα αστραγάλων  |
| Όχι συχνές | Αρθραλγία  | Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία  |
| Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών  | Όχι συχνές | Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος  | Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης  |
| Διαταραχές Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού  | Όχι συχνές | Παροδική ανικανότητα στύσης, μειωμένη γενετήσια ορμή  | Ανικανότητα, γυναικομαστία  |
| Όχι γνωστές | Γυναικομαστία  |  |
| Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης  | Συχνές | Θωρακικό άλγος, κόπωση  | Οίδημα, κόπωση  |
| Όχι συχνές | Πυρεξία | Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, άλγος, κακουχία  |
| Σπάνιες | Εξασθένιση  |  |
| Παρακλινικές Εξετάσεις  | Όχι συχνές |  | Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους  |

\***-** κυρίως συμβατά με τη χολόσταση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση της 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

* Στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, www.eof.gr, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Fax: + 30 210 6549585
* Στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.gov.cy/phs, Fax: + 357 22608649.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Σχετικά με τη ραμιπρίλη

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

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Η εμπειρία υπερδοσολογίας από πρόθεση στον άνθρωπο είναι περιορισμένη.

*Συμπτώματα:*

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σημαντική και προφανώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση μέχρι και καταπληξία με μοιραίο αποτέλεσμα έχει αναφερθεί.

*Θεραπεία:*

Η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης της αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, περιλαμβανόμενης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της ρύθμισης του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλόμενων ούρων.

Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών δυνατόν να είναι χρήσιμη για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να είναι χρήσιμη για την εξουδετέρωση των επιδράσεων των ανταγωνιστών του ασβεστίου.

Η πλύση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές μέχρι και 2 ώρες μετά τη λήψη αμλοδιπίνης 10 mg έδειξε να μειώνει το ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου.

Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανόν να αποβεί χρήσιμη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και αναστολείς διαύλων ασβεστίου, Κωδικός ATC: C09ΒΒ07.

Ραμιπρίλη

*Μηχανισμός δράσης*

Η ραμιπριλάτη, ο ενεργός μεταβολίτης του προφαρμάκου ραμιπρίλης, αναστέλλει τη δράση του ένζυμου διπεπτιδυλκαρβοξυπεπτιδάσης Ι (συνώνυμα: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, κινινάση ΙΙ). Στο πλάσμα και στους ιστούς το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης Ι στην ενεργή αγγειοσυσταλτική ουσία αγγειοτενσίνη ΙΙ, όπως επίσης και την αποικοδόμηση της ενεργής αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Ο μειωμένος σχηματισμός της αγγειοτενσίνης ΙΙ και η αναστολή της αποικοδόμησης της βραδυκινίνης οδηγούν στην αγγειοδιαστολή.

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

*Φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα*

*Αντιυπερτασικές ιδιότητες:*

Η χορήγηση της ραμιπρίλης προκαλεί σημαντική μείωση της περιφερικής αρτηριακής αντίστασης.

Γενικά, δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες μεταβολές στη ροή του πλάσματος στους νεφρούς και στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Η χορήγηση της 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 έκδηλη μετά από 3 έως 4 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι η αντιυπερτασική δράση σταθεροποιείται μετά από μακροχρόνια αγωγή διαρκείας 2 ετών.

Η ξαφνική διακοπή της ραμιπρίλης δεν προκαλεί ταχεία και απότομη αντανακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

*Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια*

*Καρδιαγγειακή πρόληψη:*

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, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό (πρωτεύοντα συνδυασμένα επεισόδια).

|  |
| --- |
| Πίνακας 1. Η μελέτη HOPE: Κύρια αποτελέσματα |
|  | Ramipril% | Εικονικό Φάρμακο% | Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης) | p-value |
| Όλοι οι ασθενείς  | n=4,645 | N=4,652 |  |  |
| Πρωτεύοντα συνδυασμένα επεισόδια  | 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 για επαναγγείωση | 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 είχαν διαβήτη τύπου 2 (και τουλάχιστον έναν ακόμα καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου), νορμοτασικούς (φυσιολογική αρτηριακή πίεση) 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 ίσο με 24%, 95% CI [3-40], p = 0,027.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή - τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που περιελάμβανε 244 παιδιατρικούς ασθενείς με υπέρταση (73% πρωτογενής υπέρταση), ηλικίας 6-16 ετών , οι ασθενείς έλαβαν είτε χαμηλή δόση , είτε μεσαία δόση ή υψηλή δόση ραμιπρίλης για να επιτευχθούν συγκεντρώσεις πλάσματος ραμιπριλάτης που αντιστοιχούν στο εύρος της δόσης των ενηλίκων των 1,25 mg, 5 mg και 20 mg, με βάση το σωματικό βάρος. Στο τέλος των 4 εβδομάδων, η ραμιπρίλη ήταν αναποτελεσματική στο τελικό σημείο της μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αλλά μείωσε τη διαστολική πίεση του αίματος στην υψηλότερη δόση . Τόσο οι μεσαίες και οι υψηλές δόσεις της ραμιπρίλης έδειξαν σημαντική μείωση τόσο της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε παιδιά με επιβεβαιωμένη υπέρταση.
Αυτή η επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε μία 4 εβδομάδων κλιμάκωση δόσης, τυχαιοποιημένης , διπλής– τυφλής μελέτης απόσυρσης σε 218 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-16 ετών ( 75 % πρωτογενής υπέρταση) , όπου τόσο η διαστολική και η συστολική αρτηριακή πίεση έδειξαν μια μέτρια ανάκαμψη αλλά όχι στατιστικά σημαντική επιστροφή στην αρχική τιμή, στα τρία επίπεδα δόσεων που δοκιμάστηκαν [χαμηλή δόση ( 0.625mg - 2.5mg ) , μεσαία δόση ( 2.5mg - 10mg) ή υψηλή δόση (5 mg - 20 mg)] με ραμιπρίλη με βάση το βάρος . Η ραμιπρίλη δεν είχε γραμμική απόκριση δόσης στον παιδιατρικό πληθυσμό που μελετήθηκε.

Αμλοδιπίνη

*Μηχανισμός δράσης*

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας της εισόδου των ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (αναστολέας των βραδέων διαύλων ασβεστίου ή ανταγωνιστής των ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει την δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης είσοδο των ιόντων ασβεστίου προς το εσωτερικό των καρδιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών.

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε άμεση επίδραση στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός δια του oπoίoυ η αμλοδιπίνη ανακουφίζει από τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως καθοριστεί αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το ολικό ισχαιμικό φορτίο με τις ακόλουθες 2 δράσεις:

1)H αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηρίδια και κατά συνέπεια μειώνει τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις (μεταφoρτίo), έναντι του οποίου λειτουργεί η καρδιά. Από τη στιγμή που η καρδιακή συχνότητα παραμένει σταθερή, η ελάττωση του φορτίου της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από το μυoκάρδιo και τις απαιτήσεις αυτού σε οξυγόνο.

2) Επίσης, ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς να περιλαμβάνει και τη διαστoλή των κυρίων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριδίων, τόσο σε υγιείς όσο και σε ισχαιμικές περιοχές. Η διαστολή αυτή αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (στηθάγχη Prinzmetal ή παραλλαγή της).

Σε ασθενείς με υπέρταση η άπαξ ημερήσια δόση του φαρμάκου εξασφαλίζει κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση, καθόλη τη διάρκεια τoυ 24ώρου. Λόγω της βραδείας έναρξης της δράσης του φάρμακου δεν παρατηρείται οξεία υπόταση επί χορηγήσεως της αμλοδιπίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη μεταβολική επίδραση ή μεταβολές στα λιπίδια του πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης της αμλοδιπίνης (PRAISE– 2) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III και IV κατά NYHA, χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που να υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, και οι οποίοι ελάμβαναν σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ολική καρδιαγγειακή θνητότητα. Στον ίδιο πληθυσμό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος.

Κλινική δοκιμή χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ALLHAT)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνητότητας, που ονομάζεται ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (ανταγωνιστής ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας ΜΕΑ) ως θεραπείες πρώτης εκλογής σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ ημέρα, σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά, 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαιοποιήθηκαν και παρακολουθήθηκαν για 4,9 χρόνια (μέση τιμή). Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, περιλαμβανομένων των: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (πάνω από 6 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη) ή ύπαρξη άλλης μορφής αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου (σύνολο 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας διαγνωσμένης με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς (20,9%), ενεργό κάπνισμα τσιγάρων (21,9%).

Το πρωτεύον/κύριο τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. Μεταξύ των δευτερευόντων τελικών σημείων, η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας (μέρος ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού τελικού σημείου) ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της αμλοδιπίνης συγκριτικά με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0.001). Επιπλέον, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0.20.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 268 παιδιά ηλικίας 6-17 ετών κυρίως με δευτερογενή υπέρταση, η σύγκριση μιας δόσης αμλοδιπίνης 2,5mg και 5,0mg με εικονικό φάρμακο, έδειξε ότι η Συστολική Αρτηριακή Πίεση μειώθηκε και από τις δύο δόσεις σημαντικά περισσότερο από το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της αμλοδιπίνης στην ανάπτυξη, στην εφηβεία και στη γενική ανάπτυξη δεν έχουν μελετηθεί. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην θεραπεία κατά την παιδική ηλικία για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής επίσης δεν έχει καθιερωθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με RAMI-AMLO σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ραμιπρίλη

*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. Μετά από μία ημερησία δόση, με τις συνήθεις δόσεις της ραμιπρίλης, η συγκέντρωση της ραμιπριλάτης στο πλάσμα σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνεται 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%.

*Μεταβολισμός*

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

*Απέκκριση*

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κυρίως νεφρική. Η συγκέντρωση ραμιπριλάτης στο πλάσμα μειώνεται με πολυφασικό τρόπο. Λόγω του ισχυρής, κεκορεσμένης δέσμευσης με το ΜΕΑ 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 της ραμιπρίλης, ο «αποτελεσματικός» χρόνος ημιζωής των συγκεντρώσεων της ραμιπριλάτης ήταν 13 έως 17 ώρες για τις 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.

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

*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 της 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 ραμιπρίλης σε ραμιπριλάτη καθυστέρησε, λόγω μειωμένης δραστηριότητας των ηπατικών εστερασών, και τα επίπεδα της ραμιπρίλης 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*Μια εφάπαξ δόση 10mg από του στόματος ραμιπρίλης παρήγαγε ένα μη ανιχνεύσιμο επίπεδο στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, η επίδραση πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστή.

*Παιδιατρικοί πληθυσμοί*Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ραμιπρίλης μελετήθηκε σε 30 παιδιατρικούς ασθενείς με υπερταση, ηλικίας 2-16 ετών, που ζύγιζαν ≥ 10 kg. Μετά από δόσεις των 0,05 έως 0,2 mg / kg, η ραμιπρίλη μεταβολίστηκε ταχέως και εκτεταμένα σε ραμιπριλάτη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης συνέβησαν μέσα σε 2-3 ώρες.
Η κάθαρση της ραμιπριλάτης συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με το λογάριθμο του βάρους του σώματος (ρ <0.01), καθώς και με τη δόση (ρ <0.001).

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας των παιδιών για κάθε ομάδα δόσης. Η δόση των 0,05 mg / kg, σε παιδιά πέτυχε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με αυτά των ενηλίκων που έλαβαν θεραπεία με ραμιπρίλη 5 mg. Η δόση των 0,2 mg / kg σε παιδιά οδήγησε σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg ανά ημέρα σε ενήλικες.

Αμλοδιπίνη

*Απορρόφηση, κατανομή, δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος:*

Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα παρουσιάζονται 6-12 ώρες μετά τη χορήγησή του . Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/Kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσης αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

*Βιομεταβολισμός/αποβολή****:***

Ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και συνάδει με την άπαξ ημερήσια χορήγησή του. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρσε αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό αναλλοίωτη μορφή και 60% υπό μορφή μεταβολιτών.

*Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

*Χρήση σε Ηλικιωμένους*

Ο χρόνος επιτεύξεως των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειωθεί με αποτέλεσμα την αύξηση της της AUC και του τελικού χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η αύξηση της AUC και του χρόνου ημιζωής αποβολής του φαρμάκου σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αναμενόμενη για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

*Χρήση σε παιδιά*

Μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού πραγματοποιήθηκε σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών), τα οποία λάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg, χορηγούμενη είτε μία είτε δύο φορές ημερησίως. Σε παιδιά 6 έως 12 ετών και σε εφήβους 13-17 ετών η τυπική κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης δόσης (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 L/hr αντίστοιχα στους άρρενες και 16,4 και 21,3 L/hr αντίστοιχα στα θήλεα. Μεγάλες διατομικές διακυμάνσεις στην έκθεση παρατηρήθηκαν.. Τα δεδομένα για παιδιά κάτω των 6 ετών είναι περιορισμένα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σχετικά με τη ραμιπρίλη

Η από του στόματος χορήγηση της ραμιπρίλης έχει διαπιστωθεί ότι στερείται οξείας τοξικότητας 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 ραμιπρίλης, παρατηρήθηκε έντονη μεγέθυνση της παρασπειραματικής συσκευής σε σκύλους και πιθήκους σε ημερήσιες δόσεις από 250 mg/kg/ημέρα. Οι αρουραίοι, οι σκύλοι και οι πίθηκοι ανέχτηκαν ημερήσιες δόσεις των 2, 2,5 και 8 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, χωρίς επιβλαβείς συνέπειες.

Οι μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή δεν αποκάλυψαν τερατογόνες ιδιότητες σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους.

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

Η χορήγηση της ραμιπρίλης σε θήλεις αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας κατέληξε σε μη αναστρέψιμες νεφρικές βλάβες (διάταση της νεφρικής πυέλου) στους απογόνους σε ημερήσιες δόσεις των 50 mg/kg σωματικού βάρους και άνω.

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

Μη αναστρέψιμη βλάβη των νεφρών έχει παρατηρηθεί σε πολύ μικρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση ραμιπρίλης.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

*Αναπαραγωγική τοξικολογία:*

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από τη χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

*Δυσλειτουργία γονιμότητας:*

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/Kg/ημέρα (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m2).

Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε βεσυλική αμλοδιπίνη για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της ωοθηλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό ώριμων σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

*Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση:*

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη δίαιτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίστηκαν ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια και για τους αρουραίους δύο φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg, βάσει mg/m2) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

\* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 Kg.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου:

Cellulose, microcrystalline Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Calcium hydrogen phosphate, anhydrous Άνυδρο υδροξυφωσφορικό ασβέστιο Maize starch, pregelatinised Προζελατινοποιημένο άμυλο

Sodium starch glycolate (type A) Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο Νατριούχο (Τύπου Α)

Sodium stearylfumarate Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Κέλυφος καψακίου (2.5 mg/5 mg, 5 mg/5 mg,5 mg/10 mg, 10mg/5mg)

Iron oxide red (E172) Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (Ε172)

Titanium dioxide (E171) Διοξείδιο του τιτανίου (Ε171)

Gelatin Ζελατίνη

Κέλυφος καψακίου (10 mg/10mg)

Iron oxide yellow (E172) Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (Ε172)

Iron oxide black (E172) Οξείδιο σιδήρου μέλαν (Ε172)

Iron oxide red (E172) Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (Ε172)

Titaniumdioxide (E171) Διοξείδιο του τιτανίου (Ε171)

Gelatin Ζελατίνη

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια για τα σκληρά καψάκια 2.5 mg/5 mg

30 μήνες για τα σκληρά καψάκια 5 mg/5 mg,10mg/5 mg, 5 mg/10mg και 10mg/10mg

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

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30ο C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Kυψέλες από PA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Μεγέθη συσκευασίας : 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98 ή 100 σκληρά καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Iδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ AΔEIΑΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας για Ελλάδα και Κύπρο :

IASIS PHARMACEUTICALS HELLAS S.A.

Λεωφ. Φυλής 137, 13451 Καματερό Αττικής,

Ελλάδα

**8. APIΘMOΣ(ΟI) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ελλάδα:

Κύπρος:

**9. HMEPOMHNIAΠPΩTHΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ AΔEIAΣ**

Ελλάδα:

Κύπρος:

**10. HMEPOMHNIAANAΘEΩPHΣHΣTOYKEIMENOY**