

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAMI-AMLO PLUS, 5 mg/5 mg/12,5 mg, καψάκιο, σκληρό
RAMI-AMLO PLUS, 5 mg/5 mg/25 mg, καψάκιο, σκληρό
RAMI-AMLO PLUS, 10 mg/5 mg/25 mg, καψάκιο, σκληρό
RAMI-AMLO PLUS, 10 mg/10 mg/25 mg, καψάκιο, σκληρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

RAMI-AMLO PLUS, 5 mg/5 mg/12,5 mg, καψάκιο, σκληρό:
Ένα καψάκιο περιέχει 5 mg ραμιπρίλης, 5 mg αμλοδιπίνης (6,934 mg αμλοδιπίνη βεσυλική), 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

RAMI-AMLO PLUS, 5 mg/5 mg/25 mg, καψάκιο, σκληρό:
Ένα καψάκιο περιέχει 5 mg ραμιπρίλης, 5 mg αμλοδιπίνης (6,934 mg αμλοδιπίνη βεσυλική), 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

RAMI-AMLO PLUS, 10 mg/5 mg/25 mg, καψάκιο, σκληρό:
Ένα καψάκιο περιέχει 10 mg ραμιπρίλης, 5 mg αμλοδιπίνης (6,934 mg αμλοδιπίνη βεσυλική), 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

RAMI-AMLO PLUS, 10 mg/10 mg/25 mg, καψάκιο, σκληρό:
Ένα καψάκιο περιέχει 10 mg ραμιπρίλης, 10 mg αμλοδιπίνης (13,868 mg αμλοδιπίνη βεσυλική), 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, δείτε την παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

RAMI-AMLO PLUS 5 mg/5 mg/12,5 mg καψάκιο σκληρό:
Καψάκιο με ροζ αδιαφανές κάλυμμα και ανοιχτό γκρι αδιαφανές σώμα.

RAMI-AMLO PLUS 5 mg/5 mg/25 mg καψάκιο σκληρό:
Καψάκιο με ροζ αδιαφανές κάλυμμα και λευκό αδιαφανές σώμα.

RAMI-AMLO PLUS 10 mg/5 mg/25 mg καψάκιο σκληρό:
Καψάκιο με σκούρο ροζ αδιαφανές κάλυμμα και κίτρινο αδιαφανές σώμα.

RAMI-AMLO PLUS 10 mg/10 mg/25 mg καψάκιο σκληρό:
Καψάκιο με καφέ αδιαφανές κάλυμμα και καραμελέ αδιαφανές σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RAMI-AMLO PLUS ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης ως θεραπεία υποκατάστατης σε ασθενείς οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με τα μεμονωμένα συστατικά, χορηγούμενα ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης όπως στον συνδυασμό, αλλά ως ξεχωριστά δισκία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι μία κάψουλα, της περιεκτικότητας που έχει χορηγηθεί.

Το RAMI-AMLO PLUS μπορεί να ληφθεί πριν, μαζί ή μετά τα γεύματα, καθώς η πρόσληψη φαγητού δεν τροποποιεί τη βιοδιαθεσιμότητά του (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ο σταθερός συνδυασμός δόσης δεν είναι κατάλληλος για την αρχική θεραπεία.

Ασθενείς, οι οποίοι ξεκινούν με ταυτόχρονη χορήγηση ραμιπρίλης, αμλοδιπίνης και διουρητικού, μπορεί να αναπτύξουν συμπτωματική υπόταση.

Εάν η προσαρμογή της δόσης είναι απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να γίνει μόνο με τα μεμονωμένα συστατικά ξεχωριστά και, αφού ρυθμιστούν οι κατάλληλες δόσεις, είναι δυνατή η μετάβαση στο νέο σταθερό συνδυασμό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς σε θεραπεία με διουρητικά

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με διουρητικά, συνιστάται προσοχή, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να εξαντληθούν τα υγρά και/ή τα άλατα. Η νεφρική λειτουργία και το επίπεδο του ορού σε κάλιο πρέπει να παρακολουθούνται.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το RAMI-AMLO PLUS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, γιατί η ποσότητα της ραμιπρίλης ξεπερνά την μέγιστη επιτρεπόμενη δόση γι' αυτή την περίπτωση.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για να βρεθεί η βέλτιστη δόση έναρξης και συντήρησης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα με ξεχωριστή τιτλοποίηση των δόσεων των επιμέρους συστατικών ραμιπρίλης, αμλοδιπίνης και υδροχλωροθειαζίδης (για περισσότερες λεπτομέρειες δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του κάθε συστατικού). Η ημερήσια δόση του RAMI-AMLO PLUS σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να βασίζεται στην κάθαρση κρεατινίνης.

- Αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι ≥ 60 ml/λεπτό, η μέγιστη ημερήσια δόση του RAMI-AMLO PLUS είναι 10 mg/10 mg/25 mg.
- Αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 30-60 ml/λεπτό, η μέγιστη ημερήσια δόση του RAMI-AMLO PLUS είναι 5 mg/10 mg/25 mg.
- Το RAMI-AMLO PLUS αντενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <30 ml/min /1,73 m²)(δείτε τις παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).
- Σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 5 mg/10 mg/25 mg. Η χορήγηση θα πρέπει να γίνει λίγες ώρες μετά την αιμοκάθαρση.

Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RAMI-AMLO PLUS. Σε περίπτωση επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, η χορήγηση του RAMI-AMLO PLUS θα πρέπει να διακόπτεται και τα συστατικά του θα πρέπει να δίνονται σε επαρκώς προσαρμοσμένες δόσεις.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Απαιτείται προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της συχνότερης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης σε ηλικιωμένους ασθενείς, ειδικά στη μέγιστη δόση των 10 mg/10 mg/25 mg του RAMI-AMLO PLUS, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα για τους ασθενείς αυτού του πληθυσμού είναι περιορισμένα. Όταν στρέφεται επιλεγμένα ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς (δείτε την παράγραφο 4.1) στο RAMI-AMLO PLUS, η χαμηλότερη δυνατή διαθέσιμη δόση των συστατικών ραμιπρίλη και αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το RAMI-AMLO PLUS δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα μια φορά τη μέρα, την ίδια ώρα της ημέρας, με ή χωρίς λήψη τροφής. Δεν πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται. Δεν πρέπει να λαμβάνονται μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ.

4.3 Αντενδείξεις

- Ιστορικό αγγειοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοιδήματος με αναστολείς MEA ή ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (AIIRAs).
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας).
- 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης (δείτε τις παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Γαλουχία (δείτε την παράγραφο 4.6)
- Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (δείτε την παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφίπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε έναν και μόνο λειτουργικό νεφρό.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min)
- Ασθενείς με υποτασικές ή αιμοδυναμικά ασταθείς καταστάσεις.
- Εμμένουσα υποκαλιαμία, υπονατρίαμια, υπερκαλιαμία και συμπτωματική υπερουριαιμία.
- Παρεμπόδιση της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού στένωση της αορτής).
- Συνδυασμός με ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (ARBs) σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια (δείτε τις παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία sacubitril/valsartan. Η ραμιπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση sacubitril / valsartan (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 4.5).
- Η συγχορήγηση του RAMI-AMLO PLUS με προϊόντα που περιέχουν αλiskeρίνη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (δείτε τις παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Υπερευαισθησία στην αμλοδιπίνη ή άλλους διυδροπυριδινικούς ΑΔΑ (αναστολείς διαύλων ασβεστίου), στη ραμιπρίλη ή άλλο αναστολέα του MEA (Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης), στην υδροχλωροθειαζίδη ή σε άλλα θειαζιδικά διουρητικά, στις σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική δυσλειτουργία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Έγκυος γυναίκα

Οι αναστολείς ΜΕΑ, όπως η ραμιπρίλη, ή οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να εισαχθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ/AIIAs, θεωρείται πολύ σημαντική, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να στραφούν προς εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν γίνεται διάγνωση κύησης, η θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ/AIIAs πρέπει να σταματήσει άμεσα, και, αν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (δείτε τις παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ασθενείς με ιδιαίτερο κίνδυνο υπότασης

- Ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης βρίσκονται σε κίνδυνο ορισμένης οξείας πτώσης της αρτηριακής πίεσης και αλλοίωσης της νεφρικής λειτουργίας λόγω αναστολής του ΜΕΑ, ειδικά όταν ένας αναστολέας του ΜΕΑ ή ένα συγχορηγούμενο διουρητικό δίνεται 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 σε:
 - ασθενείς με σοβαρή υπέρταση
 - ασθενείς με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
 - ασθενείς με αιμοδυναμικά σχετική παρεμπόδιση της εισροής ή εκροής αριστερής κοιλίας (π.χ. στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας)
 - ασθενείς με μονομερή στένωση της νεφρικής αρτηρίας με έναν δεύτερο λειτουργικό νεφρό
 - ασθενείς στους οποίους υπάρχει ή μπορεί να αναπτυχθεί μείωση 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 αλάτων πριν την έναρξη της θεραπείας (ωστόσο, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μία διορθωτική ενέργεια σαν και αυτή θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου της υπερφόρτωσης όγκου).

- Ασθενείς σε κίνδυνο καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας στην περίπτωση οξείας υπότασης. Η αρχική φάση θεραπείας απαιτεί ειδική ιατρική επίβλεψη.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια σοβαρού βαθμού (κατηγορίας III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος, στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη, ήταν αυξημένη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (δείτε την παράγραφο 5.1). Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών συμβάντων και θνητότητας.

Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Το RAMI-AMLO PLUS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η ποσότητα της ραμιπρίλης ξεπερνά την μέγιστη επιτρεπόμενη δόση (2,5 mg) γι' αυτή την περίπτωση.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με RAMI-AMLO PLUS, και η δοσολογία να προσαρμόζεται, ειδικά στις πρώτες βδομάδες θεραπείας. Ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (δείτε την παράγραφο 4.2). Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν αζωθαιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Όταν το RAMI-AMLO PLUS χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων ηλεκτρολυτών ορού (συμπεριλαμβανομένου του καλίου), κρεατινίνης και ουρικού οξέος. Το RAMI-AMLO PLUS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αμφίπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση νεφρικής αρτηρίας σε έναν και μόνο λειτουργικό νεφρό. Αυτό το φάρμακο, επίσης, δεν συνιστάται σε περίπτωση ενός και μόνο λειτουργικού νεφρού και σε περίπτωση υποκαλιαιμίας.

Υπάρχει κίνδυνος βλάβης της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δείτε την παράγραφο 4.2.

Χειρουργική επέμβαση

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

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αναστολέων των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αναστολέων των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δε συνιστάται (δείτε τις 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 αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (δείτε την παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ με racecadotril, αναστολείς του mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin 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 racecadotril, αναστολέα mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει έναν αναστολέα του ΜΕΑ. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με sacubitril/valsartan αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειοοιδήματος. Η θεραπεία με sacubitril/valsartan δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση της ραμιπρίλης. Η θεραπεία με ραμιπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του sacubitril/valsartan (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.5).

Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, η ραμιπρίλη θα πρέπει να διακόπτεται.

Θεραπεία έκτακτης ανάγκης θα πρέπει να αρχίσει άμεσα. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να αποδεσμεύεται μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα του εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (δείτε την 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 ληφθεί υπόψιν πριν την απευαισθητοποίηση.

Κάλιο ορού

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, τριμεθοπρίμη ή κο-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης των αντιδιουρητικών ορμονών (SIADH) και η επακόλουθη υπονατρίαμια παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραμιπρίλη. Συνιστάται να παρακολουθούνται τακτικά τα επίπεδα νατρίου του ορού στους ηλικιωμένους και σε άλλους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο υπονατρίαμιας.

Η θεραπεία με RAMI-AMLO PLUS θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας και οποιασδήποτε συνυπάρχουσας υπομαγνησιαϊμίας. Η θειαζίδη και τα σχετικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση υποκαλιαιμίας ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Οι θειαζίδες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει μια σημαντική απώλεια καλίου, όπως σε ασθένεια των νεφρών με απώλεια αλάτων ή νεφρικές λειτουργικές διαταραχές προνεφρικής προέλευσης (καρδιογενείς).

Το ρίσκο της εμφάνισης υποκαλιαιμίας (< 3.5 mmol/l) πρέπει να προλαμβάνεται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως ηλικιωμένοι και/ή υποσιτισμένοι και/ή ασθενείς που λαμβάνουν πολλά φάρμακα, κιρρωτικοί ασθενείς με οίδημα και ασκίτες, ασθενείς με στεφανιαία και καρδιακή ανεπάρκεια. Πράγματι, σε αυτή την περίπτωση, η υποκαλιαιμία αυξάνει την καρδιακή τοξικότητα της δακτυλίτιδας και τον κίνδυνο διαταραχών του ρυθμού.

Ασθενείς με παρατεταμένο QT διάστημα σε ΗΚΓ βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο, είτε η προέλευση είναι εκ γενετής, είτε λόγω φαρμάκων. Η υποκαλιαιμία (όπως επίσης και η βραδυκαρδία) δρα τότε ως παράγοντας που ευνοεί την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών, συγκεκριμένα torsades de pointes (πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία), δυνητικά θανατηφόρων, κυρίως με την παρουσία βραδυκαρδίας.

Η ομαλοποίηση της υποκαλιαιμίας και της υπομαγνησιαϊμίας τυχόν συνοδευτικά συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας με θειαζιδικά διουρητικά.

Ο πρώτος έλεγχος στο κάλιο ορού πρέπει να γίνει κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που ακολουθεί την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, συνιστάται η τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού. Η ισορροπία των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα εκείνη του καλίου, θα πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά. Σε χρόνια θεραπεία, τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας. Ένας έλεγχος σε 3-4 εβδομάδες μπορεί να ληφθεί υπόψιν βάσει των παραγόντων κινδύνου. Στη συνέχεια, θα πρέπει να συνιστώνται τακτικοί έλεγχοι, ειδικά σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

Τα επίπεδα του νατρίου του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα έκτοτε. Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν υπονατρίαμια ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα υπονατρίαμια. Σε άτομα με σημαντική μείωση στο νάτριο του ορού και/ή σημαντική μείωση όγκου, όπως έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις

διουρητικών, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκύψει συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη της θεραπείας με υδροχλωροθειαζίδη.

Η πτώση του νατρίου ορού μπορεί αρχικά να είναι ασυμπτωματική, κι επομένως η τακτική παρακολούθηση είναι σημαντική και θα πρέπει να είναι ακόμα πιο συχνή σε πληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως ηλικιωμένοι, πόσο δε μάλλον υποσιτισμένοι και κιρρωτικοί ασθενείς (δείτε τις παραγράφους 4.8 και 4.9).

Έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπονατριαιμίας, που συνοδεύονται από νευρολογικά συμπτώματα (ναυτία, προοδευτικός αποπροσανατολισμός, απάθεια). Οι θειαζίδες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά την ομαλοποίηση οποιουδήποτε όγκου και/ή του υπάρχοντος όγκου αίματος. Διαφορετικά, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για ανισορροπίες στους ηλεκτρολύτες, κυρίως σε κάλιο, νάτριο και μαγνήσιο.

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)] με αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ). Οι δράσεις φωτοευαισθητοποίησης της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση NMSC.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν HCTZ 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, ενδεχομένως συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει NMSC στο παρελθόν, θα πρέπει επίσης να επανεξεταστεί η χρήση HCTZ (δείτε επίσης την παράγραφο 4.8).

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, όπως επίσης θρομβοπενία και αναιμία, έχει σπάνια παρατηρηθεί και καταστολή του μυελού των οστών έχει επίσης αναφερθεί. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, επιτρέποντας την ανίχνευση μίας πιθανής λευκοπενίας. Πιο συχνή παρακολούθηση συνιστάται στην αρχική φάση της θεραπείας και σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, εκείνους με συνυπάρχουσα νόσο του κολλαγόνου (π.χ. ερυθρηματώδης λύκος ή σκληρόδερμα) και σε όλους εκείνους που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στην αιματολογική εικόνα (δείτε τις παραγράφους 4.5 και 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 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 θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Φωτοευαισθησία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών (δείτε την παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση εμφάνισης αντίδρασης φωτοευαισθησίας κατά τη θεραπεία, συνιστάται να διακόπτεται η θεραπεία. Εάν η επαναχορήγηση της θεραπείας είναι ουσιώδης, συνιστάται να προστατεύετε τις περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή υπεριώδη ακτινοβολία.

Οξεία μυωπία και γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, μπορεί να προκαλέσει μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, έχοντας ως αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία εμφάνιση μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικού πόνου και, τυπικά, εμφανίζονται μέσα σε ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Η μη αντιμετώπιση του γλαυκώματος οξείας γωνίας, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η βασική θεραπεία είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας στη σουλφοναμίδη ή στην πενικιλίνη.

Γλυκαιμία και λιπιδαιμία

Η θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να μειώσει την ανοχή σε γλυκόζη και να αυξήσει τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του αίματος. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδεχομένως να απαιτείται η προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των από στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Ουρικό οξύ

Η υδροχλωροθειαζίδη, όπως και άλλα διουρητικά, μπορεί να προκαλέσει αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο πλάσμα, λόγω της μείωσης της απέκκρισης ούρων και, συνεπώς, διευκόλυνση της ανάπτυξης υπερουριχαιμίας ή η υπερουριχαιμία μπορεί να επιδεινώσει τις προϋπάρχουσες κρίσεις της ουρικής αρθρίτιδας σε ευαίσθητους ασθενείς.

Η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα.

Αντιυπερτασικοί συνδυασμοί

Συνιστάται να μειώνετε τη δόση όταν αυτή συνδυάζεται με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, τουλάχιστον στην αρχή.

Η αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ, των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II ή των αναστολέων ρενίνης ενισχύεται από θεραπείες που αυξάνουν τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (διουρητικά).

Συνιστάται προσοχή όταν ένας αναστολέας του ΜΕΑ, ένας ανταγωνιστής της αγγειοτενσίνης II ή ένας άμεσος αναστολέας ρενίνης χορηγείται σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, ειδικά σε ασθενείς με υπερβολικά ελαττωμένο χλωριούχο νάτριο και/ή σε ασθενείς με υποβολαιμία.

Αθλητές

Οι αθλητές θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα το γεγονός ότι το σκεύασμα αυτό περιέχει ένα δραστικό συστατικό, το οποίο μπορεί να προκαλέσει θετική αντίδραση στις εξετάσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια ελέγχων αντι-ντόπινγκ.

Άλλα

Λύκος: Περιπτώσεις επιδείνωσης ή ενεργοποίησης συστηματικού ερυθματώδους λύκου έχουν αναφερθεί με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη είναι περισσότερο συχνές με αλλεργίες και άσθμα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καμία επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει γίνει με το RAMI-AMLO PLUS. Έτσι, σε αυτή την παράγραφο παρέχονται μόνο πληροφορίες, για τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που είναι γνωστές για καθεμία από τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά.

Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπ' όψιν ότι το RAMI-AMLO PLUS μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων (π.χ. διουρητικών).

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Μεμονωμένα συστατικά του RAMI-AMLO PLUS	Γνωστές αλληλεπιδράσεις με τους ακόλουθους παράγοντες	Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα
Ραμιπρίλη και Υδροχλωροθειαζίδη	<i>Αλατα λιθίου</i>	Η απέκκριση του λιθίου μπορεί να μειωθεί από αναστολείς του ΜΕΑ και θειαζίδες και, κατά συνέπεια, μπορεί να αυξηθεί η τοξικότητα του λιθίου. Συνεπώς, ο συνδυασμός της ραμιπρίλης και της υδροχλωροθειαζίδης με το λίθιο δεν συνιστάται. Κατά συνέπεια, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης.
Ραμιπρίλη	<i>Μεμβράνες υψηλής ροής σε αιμοδιύλιση ή αιμοδιήθηση</i>	Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως η αιμοδιύλιση ή η αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ. μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θεϊκή δεξτράνη, λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών αναφυλακτοειδών αντιδράσεων (δείτε την παράγραφο 4.3). Εάν απαιτείται τέτοια θεραπεία, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση ενός διαφορετικού τύπου μεμβράνης αιμοδιύλισης ή κάποιου αντιυπερτασικού παράγοντα διαφορετικής κατηγορίας
	<i>Σακουμπιτρίλη/Βαλσαρτάνη</i>	Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4). Η θεραπεία με ραμιπρίλη δεν θα πρέπει να ξεκινήσει μέχρι να περάσουν 36 ώρες από την τελευταία λήψη δόσης σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν πρέπει να λαμβάνεται μέχρι να περάσουν 36 ώρες από την τελευταία δόση του RAMI-AMLO PLUS.
Αμλοδιπίνη	<i>Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ</i>	Η χορήγηση αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπτώσεων της μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

**Μεμονωμένα
συστατικά του
RAMI-AMLO
PLUS**

**Γνωστές αλληλεπιδράσεις με
τους ακόλουθους παράγοντες**

**Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με άλλα
φαρμακευτικά προϊόντα**

<p>Ραμιπρίλη και Υδροχλωροθειαζίδη Ραμιπρίλη</p>	<p><i>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και ακετυλοσαλικυλικό οξύ</i></p>	<p>Θα πρέπει να αναμένεται μείωση της αντιύπερτασικής δράσης της ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης. Επιπλέον, ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του RAMI-AMLO PLUS και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε μια αύξηση σε καλιαμία. Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς.</p>
	<p><i>Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο</i></p>	<p>Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραμιπρίλη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, 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 της παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του της, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό δθσητικό όπως η αμιλορίδη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της ραμιπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγχωρήγηση ενδείκνυται θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.</p>
	<p><i>Ηπαρίνη</i></p>	<p>Υπερκαλιαμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με ηπαρίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.</p>
	<p><i>Κυκλοσπορίνη</i></p>	<p>Υπερκαλιαμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού</p>
	<p><i>Νιτρώδη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναισθητικά, οξεία λήψη οινόπνευματων, βακλοφαίνης, αλφουζοσίνης, δοξαζοσίνης, πραζοσίνης, ταμσουλοσίνης, τεραζοσίνης</i></p>	<p>Θα πρέπει να αναμένεται ενίσχυση του κινδύνου υπότασης (δείτε την παράγραφο 4.2 για τα διουρητικά).</p>
	<p><i>Αγγειοσυσταλτικά συμπαθητικομιμητικά και άλλες</i></p>	<p>Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Το αποτέλεσμα της</p>

	<i>ουσίες (π.χ. ισοπροτερενόλη, δοβουταμίνη, ντοπαμίνη, επινεφρίνη) που πιθανόν ελαττώνουν την αντιϋπερτασική δράση της ραμπρίλης</i>	δράσης των αγγειοσυσταλτικών συμπαθητικομιμητικών μπορεί να εξασθενήσει λόγω της υδροχλωροθειαζίδης.
	<i>Αλλοπουρινόλη, ανοσοκατασταλτικά, κορτικοστεροειδή, προκαϊναμίδη, κυτταροστατικά και άλλες ουσίες που πιθανόν μεταβάλλουν τον αριθμό των κυττάρων του αίματος</i>	Αυξημένη πιθανότητα αιματολογικών αντιδράσεων (δείτε την παράγραφο 4.4).
	<i>Αντιδιαβητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης</i>	Φάρμακα που είναι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να μειώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, τέτοια μείωση μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμικές αντιδράσεις σε ασθενείς σε ταυτόχρονη θεραπεία με αντιδιαβητικά. Επομένως, να παρακολουθείτε στενά τη γλυκόζη του αίματος, ιδιαιτέρως κατά την αρχική φάση της συγχορήγησης.
	<i>Αναστολείς mTOR (π.χ. Temozolimumus, Everolimus, Sirolimus) και βιλδαγλιπτίνη</i>	Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με racecadotril, αναστολείς mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).
	<i>Αναστολείς νεπριλυσίνης (NEΠ) (π.χ. ρασεκαδοτρίλη)</i>	<u>Έχει αναφερθεί πιθανός αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος με ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και αναστολέων ΝΕΠ, όπως είναι η ρασεκαδοτρίλη (δείτε την παράγραφο 4.4)</u>
	<i>Σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη</i>	Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με sacubtril/valsartan αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).
Αμλοδιπίνη	<i>Αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά αζόλια, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη)</i>	Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 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 δόσολογίας.
	<i>Επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο)</i>	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η ταυτόχρονη χρήση των επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να δίνει μια χαμηλότερη συγκέντρωση

		αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μαζί με τους επαγωγείς του CYP3A4.
	<i>Δαντρολένιο (έγχυση)</i>	Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς ευαίσθητους στην κακοήγη υπερθερμία και στη διαχείριση της κακοήθους υπερθερμίας.
	<i>Σιμβαστατίνη</i>	Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης και 80 mg σιμβαστατίνης οδήγησε σε 77% αύξηση της έκθεσης σε σιμβαστατίνη σε σύγκριση με μόνο σιμβαστατίνη. Περιορίστε τη δόση σιμβαστατίνης στα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς με αμλοδιπίνη.
	<i>Κυκλοσπορίνη</i>	Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με κυκλοσπορίνη και αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς, με εξαίρεση ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκε μεταβλητή μέγιστη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης (κατά μέσο όρο 0% - 40%). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού στην αμλοδιπίνη, ενώ θα πρέπει να γίνονται μειώσεις της δόσης κυκλοσπορίνης ανάλογα με τις ανάγκες.
	<i>Tacrolimus</i>	Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων Tacrolimus στο αίμα όταν συγχορηγείται με αμλοδιπίνη. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Tacrolimus, προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του, απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων του στο αίμα και παρακολούθηση της δοσολογίας του, όταν κρίνεται απαραίτητο.
Υδροχλωροθειαζίδη	<i>Φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υποκαλιαιμία</i>	Η υποκαλιαιμία είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (συγκεκριμένα για torsades de pointes) και αυξάνει την τοξικότητα συγκεκριμένων φαρμάκων, όπως είναι η διγοξίνη. Επομένως, τα φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία εμπλέκονται σε ένα μεγάλο αριθμό αλληλεπιδράσεων. Αυτά είναι τα καλιουρητικά διουρητικά, μόνα ή σε συνδυασμό, τα διεγερτικά καθαρτικά, τα γλυκοκορτικοειδή, η τετρακοζακτίδη και η αμφοτερικίνη Β

	(ενδοφλεβίως).
<i>Φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία</i>	Ορισμένα φάρμακα εμπλέκονται πιο συχνά στην εμφάνιση υπονατριαιμίας. Αυτά είναι διουρητικά, η δεσμοπρεσσίνη, αντικαταθλιπτικά που εμποδίζουν την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, η καρβαμαζεπίνη και η οξκαρβαμαζεπίνη. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας.
<i>Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν torsades de pointes</i>	Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδέεται με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν torsades de pointes, συγκεκριμένα αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ia και III, και ορισμένα αντιψυχωσικά. Διορθώστε οποιαδήποτε υποκαλιαιμία πριν τη χορήγηση του προϊόντος και διεξάγετε κλινική, ηλεκτρολυτική και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.
<i>Αντιδιαβητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης</i>	Μπορεί να προκύψουν αντιδράσεις υπογλυκαιμίας. Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να μειώσει το αποτέλεσμα των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Συνιστάται, επομένως, πολύ στενή παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος στην αρχική φάση της συγχορήγησης.
<i>Από στόματος αντιπηκτικά</i>	Η αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών μπορεί να μειωθεί λόγω της ταυτόχρονης χρήσης με υδροχλωροθειαζίδη.
<i>Καρδιακές γλυκοσίδες, ενεργές ουσίες που είναι γνωστές για την παράταση του διαστήματος QT και αντιαρρυθμικά</i>	Η προαρρυθμική τους τοξικότητα μπορεί να αυξηθεί ή η αντιαρρυθμική τους δράση να μειωθεί με την παρουσία διαταραχών των ηλεκτρολυτών (π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία). Παρακολουθήστε το κάλιο του ορού πριν και διεξάγετε κλινική, ηλεκτρολυτική και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.
<i>Διουρητικά που συγκρατούν το κάλιο (μόνα ή σε συνδυασμό)</i>	Ο ορθολογικός συνδυασμός, χρήσιμος για ορισμένους ασθενείς, δεν αποκλείει την εμφάνιση υποκαλιαιμίας ή, ιδιαίτερα σε νεφρική ανεπάρκεια και διαβήτη, υπερκαλιαιμίας. Ελέγξτε το κάλιο του ορού, εκτελέστε ηλεκτροκαρδιογράφημα και, εάν χρειάζεται, επανεξετάστε τη θεραπεία.
<i>Άλατα ασβεστίου και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το ασβέστιο του ορού</i>	Η αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου του ορού θα πρέπει να αναμένεται σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης υδροχλωροθειαζίδης. Επομένως, απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασβεστίου του ορού.
<i>Φάρμακα που προκαλούν ορθοστατική υπόταση</i>	Τα αντιϋπερτασικά μπορούν να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση. Αυτή

	είναι η περίπτωση των νιτρικών αλάτων, των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, των α-αποκλειστών επίσης και εκείνων που προορίζονται για ουρολογική χρήση (αλφουζοσίνη, δοξαζοσίνη, πραζοσίνη, σιλοδοσίνη, ταμσουλοζίνη και τεραζοσίνη), των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και νευροληπτικών φαινοθειαζιनों, αγωνιστών ντοπαμίνης, λεβοντόπα, βακλοφένης, αμφοστίνης.
<i>Καρβαμαζεπίνη</i>	Κίνδυνος εμφάνισης υπονατριαιμίας λόγω αθροιστικής δράσης με την υδροχλωροθειαζίδη. Κλινική και βιολογική παρακολούθηση.
<i>Συμπλοκοποιητές χολικού οξέος (χηλικές ρητίνες), (π.χ. Χολεστυραμίνη)</i>	Οι συμπλοκοποιητές χολικού οξέος δεσμεύουν τα θειαζιδικά διουρητικά στο έντερο και μειώνουν τη γαστρεντερική απορρόφηση κατά 43-85%. Η χορήγηση θειαζίδης 4 ώρες μετά από έναν συμπλοκοποιητή χολικού οξέος μείωσε την απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης κατά 30-35%. Δώστε την θειαζίδη 2-4 ώρες πριν ή 6 ώρες μετά τον απομονωτή χολής. Διατηρήστε μια συνεπή ακολουθία χορήγησης. Παρακολουθήστε την αρτηριακή πίεση και αυξήστε τη δόση της θειαζίδης, εάν είναι απαραίτητο.
<i>Σκιαγραφικά που περιέχουν ιώδιο</i>	Σε περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας, όταν γίνεται χρήση σημαντικών δόσεων σκιαγραφικών που περιέχουν ιώδιο. Επανευδάτωση πριν τη χορήγηση του ιωδιούχου προϊόντος.
<i>Κυκλοσπορίνη</i>	Κίνδυνος αύξησης της κρεατινιαιμίας χωρίς τροποποίηση των συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης στο αίμα, ακόμα και σε απουσία εξάλειψης νατρίου. Επίσης, κίνδυνος εμφάνισης υπερουριαιμίας και αρθρίτιδας ως επιπλοκές.

Διπλός αποκλεισμός του RAAS με ARBs, αναστολείς MEA ή αλισκιρένη

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση του RAMI-AMLO PLUS δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. Παράγραφο 4.4). Η χρήση του RAMI-AMLO PLUS αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (δείτε τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σχετικά με ραμιπρίλη

Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχουν επιβεβαιωθεί· ωστόσο, ένας μικρός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές, οι οποίες έχουν ένα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός αν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται απαραίτητη. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η αγωγή με τον αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να διακοπεί αμέσως και εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (δείτε την παράγραφο 5.3). Εάν υπάρξει έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπέρηχο. Νήπια των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (δείτε τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σχετικά με αμλοδιπίνη

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

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (δείτε την παράγραφο 5.3). Η χρήση 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 έμβryo.

Σχετικά με υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη, σε περιπτώσεις παρατεταμένης έκθεσης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, πιθανόν να προκαλέσει εμβryo-πλακουντική ισχαιμία και κίνδυνο αναπτυξιακής καθυστέρησης.

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

Ραμιπρίλη/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του RAMI-AMLO PLUS σε εγκύους. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα για τα συστατικά του, η χρήση του RAMI-AMLO PLUS δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (δείτε τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Το RAMI-AMLO PLUS αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Θα πρέπει να αποφασισθεί αν πρέπει να σταματήσει ο θηλασμός ή να σταματήσει/απέχει από το RAMI-AMLO PLUS, λαμβάνοντας υπόψιν το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Ο συνδυασμός ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η ραμιπρίλη και η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε τέτοιο βαθμό που επιδράσεις στο θηλάζον νήπιο είναι πιθανές, εάν θεραπευτικές δόσεις ραμιπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης χορηγούνται σε θηλάζουσες μητέρες. Οι διαθέσιμες πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση της ραμιπρίλης κατά τη γαλουχία είναι ανεπαρκείς και εναλλακτικές αγωγές με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας πρέπει να προτιμούνται, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογνού ή πρόωρου βρέφους.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι θειαζίδες κατά τη διάρκεια του θηλασμού από θηλάζουσες μητέρες, έχουν συσχετιστεί με μείωση ή ακόμα και αναστολή της γαλουχίας. Πιθανόν να εμφανιστεί υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες που είναι παράγωγα των σουλφοναμιδίων, υποκαλιαμία 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 υπόψιν τη σημαντικότητα της θεραπείας για τη μητέρα.

Δεν είναι γνωστό αν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Σχετικά με αμλοδιπίνη

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 δυναμική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (δείτε την παράγραφο 5.3).

Σχετικά με υδροχλωροθειαζίδη

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης στη γονιμότητα στους ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα, η υδροχλωροθειαζίδη δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα ή τη σύλληψη (δείτε την παράγραφο 5.3).

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 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, δε συνιστάται η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανών για αρκετές ώρες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ραμπριλίη

Οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με **ραμπριλίη** είναι αυξημένο κάλιο στο αίμα, πονοκέφαλος, ζάλη, υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση του αίματος, συγκοπή, μη παραγωγικός ερεθιστικός βήχας, βρογχίτιδα, ιγμορίτιδα, δύσπνοια, γαστρεντερική φλεγμονή, διαταραχές πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος, εξάνθημα ειδικά κηλιδοβλατιδώδες, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία, στηθάγχη, κόπωση. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την ακοκκιοκυττάρωση, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειοοίδημα, αγγειίτιδα, βρογχόσπασμος, οξεία παγκρεατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα.

Αμλοδιπίνη

Οι πλέον συνήθεις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με **αμλοδιπίνη** είναι υπνηλία, ζάλη, πονοκέφαλος, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακός πόνος, ναυτία, πρήξιμο αστραγάλων, οίδημα και κόπωση. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη λευκοπενία, τη θρομβοκυτοπενία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία, αγγειίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα και σύνδρομο Steven-Johnson.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η δραστική ουσία **υδροχλωροθειαζίδη** μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και του ουρικού οξέος και έχει αντίθετες επιδράσεις στο κάλιο του πλάσματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της χρήσης των δραστικών συστατικών ξεχωριστά θα δοθούν σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη συχνότητας:

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

Συχνότητα	Ραμιπρίλη	Αμλοδιπίνη	Υδροχλωροθειαζίδη
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού Συστήματος			
Όχι συχνές	Ηωσινοφιλία		
Σπάνιες	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυττάρωσης), μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		Θρομβοκυτοπενία (μερικές φορές με πορφύρα)
Πολύ σπάνιες		Λευκοπενία, θρομβοπενία	Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ακοκκιοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Μη γνωστές	Ανεπάρκεια μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία		Απλαστική αναιμία
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος			
Σπάνιες			Αντίδραση υπερευαισθησίας
Πολύ σπάνιες		Αλλεργικές αντιδράσεις	
Μη γνωστές	Αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα		
Διαταραχές του Ενδοκρινικού Συστήματος			

Μη γνωστές	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης των αντιδιουρητικών ορμονών (SIADH)		
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης			
Πολύ συχνές			Υποκαλιαιμία, υπερλιπιδαιμία
Συχνές	Αυξημένο κάλιο στο αίμα		Υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπονατρία
Όχι συχνές	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη		
Σπάνιες			Υπερκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, γλυκοζουρία, επιδείνωση του μεταβολικού διαβήτη
Πολύ σπάνιες		Υπεργλυκαιμία	Υποχλωραιμική αλκάλωση
Μη γνωστές	Μειωμένο νάτριο του αίματος		
Ψυχιατρικές διαταραχές			
Όχι συχνές	Καταθλιπτική διάθεση, άγχος, νευρικότητα, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας	Εναλλαγές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), αϋπνία, κατάθλιψη	
Σπάνιες	Κατάσταση σύγχυσης	Σύγχυση	Διαταραχές του ύπνου, κατάθλιψη
Μη γνωστές	Διαταραχή της προσοχής		
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος			
Συχνές	Πονοκέφαλος, ζάλη	Πονοκέφαλος, ζάλη, υπνηλία (ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας)	
Όχι συχνές	Ίλιγγος, παραισθησία, αγευσία, δυσγευσία	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υποαισθησία, παραισθησία	
Σπάνιες	Τρόμος, διαταραχή ισορροπίας		Πονοκέφαλος, ζάλη, παραισθησία
Πολύ σπάνιες		Υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια	
Μη γνωστές	Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές	Εξωπυραμδική διαταραχή	

	ικανότητες, αίσθημα καύσου, παροσμία		
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές		Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)	
Όχι συχνές	Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης		Οπτικές διαταραχές
Σπάνιες	Επιπεφυκίτιδα		
Μη γνωστές			Οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			
Όχι συχνές		Εμβοές	
Σπάνιες	Δυσλειτουργία ακοής, εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές		Αίσθημα παλμών	
Όχι συχνές	Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κοιλιακής μαρμαρυγής)	
Σπάνιες			Αρρυθμίες
Πολύ σπάνιες		Έμφραγμα του μυοκαρδίου	
Αγγειακές διαταραχές			
Συχνές	Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση του αίματος, συγκοπή	Έξαψη	Ορθοστατική υπόταση
Όχι συχνές	Έξαψη	Υπόταση	Νεκρωτική αγγειίτιδα (αγγειίτιδα, δερματική αγγειίτιδα)
Σπάνιες	Αγγειακή στένωση, υποαιμάτωση, αγγειίτιδα		
Πολύ σπάνιες		Αγγειίτιδα	
Μη γνωστές	Φαινόμενο του Raynaud		
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου			

Συχνές	Μη παραγωγικός ερεθιστικός βήχας, βρογχίτιδα, ιγμορίτιδα, δύσπνοια	Δύσπνοια	
Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος, ρινική συμφόρηση	Βήχας, ρινίτιδα	
Πολύ σπάνιες			Αναπνευστική δυσφορία (συμπεριλαμβανομένης πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος)
Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος			
Συχνές	Φλεγμονή του γαστρεντερικού, διαταραχές της πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)	Ναυτία, έμετος, διάρροια, σπασμοί, απώλεια όρεξης
Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης έχουν αναφερθεί εξαιρετικά σπάνια με τους αναστολείς του ΜΕΑ), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοοίδημα του λεπτού εντέρου, άλγος άνω κοιλιακής χώρας συμπεριλαμβανομένης της γαστρίτιδας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Έμετος, ξηροστομία	
Σπάνιες	Γλωσσίτιδα		Κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα
Πολύ σπάνιες		Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων	Παγκρεατίτιδα
Μη γνωστές	Αφθώδης στοματίτιδα		
Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων			
Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη		
Σπάνιες	Χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη		Ενδοηπατική χολόσταση, ίκτερος
Πολύ σπάνιες		Ίκτερος, ηπατίτιδα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα*	

Μη 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		Κνίδωση και άλλες μορφές εξανθήματος
Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα (πολύ σπάνια), η παρεμπόδιση των αεροφόρων οδών λόγω αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση). Κνησμός, υπεριδρωσία	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	
Σπάνιες	Αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση		Αντίδραση φωτοευαισθησίας
Πολύ σπάνιες	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία	Αντίδραση τύπου ερυθματώδους λύκου, ενεργοποίηση ερυθματώδους λύκου, νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πεμφίγος, επιδεινωμένη ψωρίαση, ψωριασική δερματίτιδα, πεμφιγοειδές ή λειηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, αλωπεκία	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Πολύμορφο ερύθημα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			
Μη γνωστές			Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)**
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού			
Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	Οίδημα σφυρών, μυϊκές κράμπες	

Όχι συχνές	Αρθραλγία	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία	Μυϊκές κράμπες
Μη γνωστές			
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 της σύρσης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα διούρησης	Γλυκοζουρία, διάμεση νεφρίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια
Διαταραχές Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού			
Συχνές			Ανικανότητα
Όχι συχνές	Παροδική ανικανότητα στύσης, μειωμένη γενετήσια ορμή	Ανικανότητα, γυναικομαστία	
Μη γνωστές	Γυναικομαστία		
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης			
Πολύ συχνές		Οίδημα	
Συχνές	Θωρακικό άλγος, κόπωση	Κόπωση, εξασθένηση	
Όχι συχνές	Πυρεξία	Θωρακικό άλγος, πόνος, δυσφορία	Πυρετός
Σπάνιες	Εξασθένηση		
Μη γνωστές			Αδυναμία
Παρακλινικές Εξετάσεις			
Όχι συχνές		Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους	

*Στις περισσότερες περιπτώσεις με χολόσταση

**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 (δείτε επίσης τις 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

4.9 Υπερδοσολογία

Σχετικά με ραμπριλίη

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπερδοσολογία αναστολέων του ΜΕΑ πιθανόν να περιλαμβάνουν υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή (με σημαντική υπόταση, καταπληξία), βραδυκαρδία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών και νεφρική ανεπάρκεια. Ο ασθενής πρέπει να είναι υπό στενή παρακολούθηση και η θεραπεία 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 αγγειοτενσίνης II (αγγειοτενσιναμίδιο). Η ραμπριλάτη, ο δραστικός μεταβολίτης της ραμπριλίης αφαιρείται ελάχιστα από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση.

Σχετικά με αμλοδιπίνη

Η εμπειρία υπερδοσολογίας από πρόθεση στον άνθρωπο είναι περιορισμένη.

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Σημαντική και πιθανώς παρατεταμένη περιφερική υπόταση μέχρι και συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας με θανατηφόρο αποτέλεσμα έχει αναφερθεί.

Σχετικά με υδροχλωροθειαζίδη

Σε ασθενείς με προδιάθεση (π.χ. υπερπλασία του προστάτη) η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει οξεία κατακράτηση ούρων.

Η υπερδοσολογία με υδροχλωροθειαζίδη συσχετίζεται με μείωση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπογλωριαιμία, υπονατριαιμία) και αφυδάτωση που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της έντονης διούρησης. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι η ναυτία και η υπνηλία. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς ή/και να τονίσει την αρρυθμία που συνδέεται με την ταυτόχρονη χρήση γλυκοσιδών δακτυλίτιδας ή ορισμένων αντι-αρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θεραπεία

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Μπορεί να εξεταστεί η πρωτογενής αποτοξίνωση, για παράδειγμα, με τη χορήγηση προσροφητικών. Σε περίπτωση υπότασης, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση α1-αδρενεργικών αγωνιστών (π.χ. νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη) ή αγγειοτενσίνης II (αγγειοτενσιναμίδιο) επιπροσθέτως της υποκατάστασης όγκου και αλάτων.

Ένα αγγειοσυσταλτικό μπορεί να είναι χρήσιμο για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση του. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ευεργετικό στην αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου.

Στην προσπάθεια μείωσης της ραμπριλίης ή ραμπριλάτης, υπάρχει περιορισμένη ή καθόλου εμπειρία διαθέσιμη όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της καταναγκαστικής διούρησης, της αλλαγής στο pH των ούρων, της αιμοδιήθησης ή αιμοδιύλισης. Αν η αιμοκάθαρση ή αιμοδιύλιση έχει παρ' όλα αυτά μελετηθεί, λάβετε υπόψιν τον κίνδυνο εμφάνισης αναφυλακτοειδών αντιδράσεων με μεμβράνες υψηλής ροής.

Η πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση ενεργού άνθρακα έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση 10 mg αμλοδιπίνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανόν να αποβεί χρήσιμη. Η απομάκρυνση θειαζιδικών διουρητικών με αιμοδιύλιση είναι επίσης αμελητέα.

Η θεραπεία είναι να αποκατασταθεί η ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών, η διόρθωση της υπονατριαιμίας πρέπει να είναι σταδιακή.

Πρέπει να πραγματοποιείται ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των άκρων και της παρακολούθησης του όγκου των υγρών στην κυκλοφορία καθώς και της αποβολής ούρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, άλλοι συνδυασμοί

Κωδικός ATC: C09BX03

Μηχανισμός δράσης της ραμιπρίλης

Η ραμιπριλάτη, ο δραστικός μεταβολίτης του προφαρμάκου ραμιπρίλη, αναστέλλει το ένζυμο διπεπτιδυλκαρβοξυπεπτιδάση I (συνώνυμα: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης· κινινάση II). Στο πλάσμα και στους ιστούς το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I στην ισχυρά αγγειοσυσταλτική ουσία αγγειοτενσίνη II, όπως επίσης και την αποικοδόμηση της ισχυρά αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Ο μειωμένος σχηματισμός της αγγειοτενσίνης II και η αναστολή της αποικοδόμησης της βραδυκινίνης οδηγούν στην αγγειοδιαστολή.

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

Φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα

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

Στους περισσότερους ασθενείς η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης μιας εφάπαξ δόσης εμφανίζεται 1-2 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση. Η μέγιστη δράση μιας μεμονωμένης δόσης συνήθως επιτυγχάνεται 3 έως 6 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση. 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 έως 4 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι η αντιυπερτασική δράση σταθεροποιείται μετά από μακροχρόνια θεραπεία διάρκειας 2 ετών.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

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

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

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

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

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

Μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης

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 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 χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός δια του οποίου η αμλοδιπίνη ανακουφίζει τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως καθοριστεί αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το ολικό ισχαιμικό φορτίο με τις ακόλουθες 2 δράσεις:

- 1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηρίδια και, κατά συνέπεια, μειώνει τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο), έναντι του οποίου λειτουργεί η καρδιά. Από τη στιγμή που ο καρδιακός ρυθμός παραμένει σταθερός, η ελάττωση του φορτίου της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και τις απαιτήσεις αυτού σε οξυγόνο.
- 2) Επίσης, ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς αφορά και τη διαστολή των κυρίων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριολίων, τόσο σε περιοχές υγιούς όσο και σε περιοχές ισχαιμικού μυοκαρδίου. Η διαστολή αυτή αυξάνει την διανομή 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 του 24ώρου. Λόγω της βραδείας έναρξης της δράσης του φάρμακου δεν παρατηρείται απότομη υπόταση επί χορηγήσεως της αμλοδιπίνης.

Σε ασθενείς με στηθάγχη, η άπαξ ημερησίως χορήγηση αμλοδιπίνης αυξάνει τον συνολικό χρόνο άσκησης, τον χρόνο μέχρι την έναρξη στηθάγχης και τον χρόνο έως την κατάθλιψη του τμήματος ST κατά 1 mm και μειώνει τόσο τη συχνότητα επίθεσης της στηθάγχης όσο και την κατανάλωση δισκίων τρινιτριλίου γλυκερίνης.

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

Μηχανισμός δράσης της υδροχλωροθειαζίδης

Η υδροχλωροθειαζίδα είναι ένα θειαζιδικό διουρητικό. Ο μηχανισμός αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών διουρητικών δεν είναι πλήρως γνωστός. Αναστέλλει την επαναπορρόφηση του νατρίου και του χλωρίου στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια οδηγώντας στην αποβολή περίπου του 15% του σπειραματικώς διηθημένου νατρίου και ομοίως του χλωρίου. 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. Υψηλές

δόσεις υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να αυξήσουν την αποβολή διττανθρακικών, λόγω της αναστολής της καρβοανυδράσης, η οποία οδηγεί σε ούρα με αλκαλικό pH. Η οξείδωση ή αλκάλωση δεν έχουν σημαντικό αποτέλεσμα στην αλατουρική και διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης. Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης μειώνεται στο ελάχιστο στην αρχή της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με υδροχλωροθειαζίδη, η νεφρική αποβολή ασβεστίου μειώνεται. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία.

Πιθανοί μηχανισμοί της αντιυπερτασικής δράσης της υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να είναι: τροποποίηση του ισοζυγίου του νατρίου, η μείωση του εξωκυττάρου όγκου ύδατος και πλάσματος, η αλλαγή στην αντίσταση των νεφρικών αγγείων, καθώς και η μειωμένη ανταπόκριση στη νορεπινεφρίνη και την αγγειοτενσίνη II. Ενδεχομένως, μείωση της αντίστασης των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων είναι επίσης υπό συζήτηση, πιθανώς λόγω της μείωσης της συγκέντρωσης νατρίου στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων στη νορεπινεφρίνη.

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 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ($\geq 50,000$ mg αθροιστικά) συσχέτιστηκε 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) (δείτε επίσης την παράγραφο 4.4).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Η έναρξη του αντιυπερτασικού αποτελέσματος εμφανίζεται μετά από 3 έως 4 ημέρες και μπορεί να διαρκέσει έως και μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια χρόνιας χορήγησης, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της υδροχλωροθειαζίδης είναι δόσοεξαρτώμενο στους περισσότερους ασθενείς, σε δόσεις από 12,5 mg/ημέρα έως 50-75 mg/ημέρα.

Το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από ελαφρές αυξήσεις στο κλάσμα διήθησης, στην αντίσταση των νεφρικών αγγείων και της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα.

Εάν ξεπεραστεί κάποια συγκεκριμένη δόση, το θεραπευτικό αποτέλεσμα των θειαζιδικών διουρητικών παραμένει αμετάβλητο, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνεχίζουν να αυξάνονται: σε περίπτωση αναποτελεσματικότητας, δεν είναι χρήσιμη και, συχνά, κακώς ανεκτή, η αύξηση της δόσης πέρα από τη συνιστώμενη δοσολογία (δείτε την παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με νεφρογενή σακχαρώδη διαβήτη, η υδροχλωροθειαζίδη μειώνει την παραγωγή ούρων και αυξάνει την ωσμωτικότητα των ούρων.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min και/ή κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1.8 mg/100 ml).

Παιδιατρικός πληθυσμός (6 ετών και άνω)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή συγκεκριμένα για προϊόντα με ραμπριλ/αμλοδιπίνη/υδροχλωροθειαζίδη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της υπέρτασης, με το σκεπτικό ότι το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν

αντιπροσωπεύει σημαντικό θεραπευτικό όφελος έναντι των υφιστάμενων θεραπειών για παιδιατρικούς ασθενείς (δείτε την 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 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 την από του στόματος χορήγηση 2,5 mg και 5 mg ραμιπρίλης είναι 45%.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης, του μοναδικού δραστικού μεταβολίτη της ραμιπρίλης, στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες μετά τη λήψη της ραμιπρίλης. Η κατάσταση ισορροπίας των συγκεντρώσεων ραμιπριλάτης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ ημερησία δόση, με τις συνήθεις δόσεις της ραμιπρίλης, επιτυγχάνονται περίπου στην 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, το δικετοπιπεραζινικό οξύ και στα γλυκουρονίδια της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης.

Απέκκριση

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κυρίως νεφρική.

Η συγκέντρωση ραμιπριλάτης στο πλάσμα μειώνεται με πολυφασικό τρόπο. Λόγω του ισχυρού, κεκορεσμένου δεσμού με το MEA 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 ημερησίες δόσεις ραμιπρίλης, ο «αποτελεσματικός» χρόνος ημιζωής για τις συγκεντρώσεις 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. Αυτή η διαφορά σχετίζεται με την ικανότητα κορεσμού του ενζύμου να δεσμεύει τη ραμιπριλάτη.

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (δείτε την παράγραφο 4.2)

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (δείτε την παράγραφο 4.2)

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

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση, κατανομή, δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μεταξύ 6-12 ωρών από της χορηγήσεώς 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

Η τελική ημιπερίοδος ζωής της αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγησή του. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ, μετατρέπόμενη σε 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 της AUC κατά περίπου 40-60%.

Χρήση σε Ηλικιωμένους

Ο χρόνος επιτεύξεως των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειωθεί με αποτέλεσμα την αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) και του τελικού χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου στους υπερήλικες ασθενείς. Η αύξηση της AUC και της ημιπεριόδου ζωής της αποβολής του φαρμάκου σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αναμενόμενη για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Μετά από μια από στόματος δόση υδροχλωροθειαζίδης, η απορρόφηση είναι ταχεία (T_{max} περίπου 2 ώρες). Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος.

Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έχει ελάχιστη κλινική σημασία.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 70% μετά από χορήγηση από το στόμα.

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης διαταράσσεται.

Η συνεχόμενη χορήγηση δε μεταβάλλει τον μεταβολισμό της υδροχλωροθειαζίδης. Μετά από 3 μήνες θεραπείας με μια ημερήσια δόση 50 mg υδροχλωροθειαζίδης, η απορρόφηση, η αποβολή ή απέκκριση είναι ίδιες με εκείνες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας σύντομης θεραπείας.

Κατανομή

Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται στα ερυθροκύτταρα, φθάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωση 4 ώρες μετά χορήγηση από το στόμα. Μετά από 10 ώρες, η συγκέντρωση στα ερυθροκυττάρων είναι περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από αυτή στο πλάσμα. Έχει αναφερθεί δέσμευση πρωτεΐνης πλάσματος περίπου 40-70%, και ένας φαινόμενος όγκος κατανομής υπολογίζεται σε 4-8 L/kg.

Ο χρόνος ημιζωής ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό από το ένα άτομο στο άλλο: είναι μεταξύ 6 και 25 ωρών.

Μεταβολισμός

Η υδροχλωροθειαζίδη υφίσταται αμελητέο ηπατικό μεταβολισμό και δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει ή αναστέλλει οποιαδήποτε ισοένζυμα του CYP450.

Αποβολή

Η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται από το πλάσμα κυρίως ως αναλλοίωτη, με χρόνο ημιζωής περίπου 6 έως 15 ώρες στην τελική φάση αποβολής. Σε 72 ώρες, το 60 έως 80% μιας μεμονωμένης δόσης από το στόμα αποβάλλεται στα ούρα, 95% αναλλοίωτη και 4% ως υδρολυόμενο 2-αμινο-4-χλωρο-m-

βενζολοσουλφοναμίδιο (ABCS). Έως το 24% της δόσης από το στόμα ανακτάται στα περιττώματα και μια αμελητέα ποσότητα εκκρίνεται στη χολή. Σε νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης από τους νεφρούς μειώνεται και αυξάνεται η ημιζωή διάθεσης. Το ίδιο ισχύει και για τους ηλικιωμένους, με περαιτέρω αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Καρδιαγγειακή Ανεπάρκεια

Η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Ηπατική Ανεπάρκεια

Δεν έχουν σημειωθεί σχετικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης σε κίρρωση του ήπατος.

Η υδροχλωροθειαζίδη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ηπατικό κόμα ή προκόμα. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με προοδευτική ηπατική ασθένεια (δείτε την παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σχετικά με τη ραμπρίλη

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Οι τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους δεν αποκάλυψαν τερατογόνες ιδιότητες.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε ούτε στους αρσενικούς ούτε στους θηλυκούς αρουραίους.

Η χορήγηση ραμπρίλης σε θηλυκούς αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας παρήγαγε μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη (μεγέθυνση της νεφρικής πύελου) στους απογόνους σε ημερήσιες δόσεις των 50 mg/kg σωματικού βάρους ή υψηλότερες.

Μη αναστρέψιμη βλάβη των νεφρών έχει παρατηρηθεί σε πολύ νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε μεμονωμένη δόση ραμπρίλης.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με αρουραίους και ποντίκια, μετά από 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 ζευγάρισμα) 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 amlodipine besilate για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδης και των κυττάρων Sertoli.

* Με βάση βάρος ασθενούς 50 kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Cellulose, microcrystalline
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous
Maize starch, pregelatinised
Sodium starch glycolate (type A)
Sodium stearyl fumarate

Κέλυφος καψακίου (5 mg/5 mg/12,5 mg)

Iron oxide red (E172)
Iron oxide black (E172)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin

Κέλυφος καψακίου (5 mg/5 mg/25 mg)

Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin

Κέλυφος καψακίου (10 mg/5 mg/25 mg)

Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin

Κέλυφος καψακίου (10 mg/10 mg/25 mg)

Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)
Titanium dioxide (E171)
Gelatin

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 mg/5 mg/25 mg: 30 μήνες

5 mg/5 mg/12,5 mg, 10 mg/5 mg/25 mg, 10 mg/10 mg/25 mg: 36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί που περιέχει 10, 28, 30, 60 και 100 καψάκια, σκληρά σε PA-Aluminium-PVC (laminated)/ Aluminium blister.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IASIS PHARMACEUTICALS HELLAS S.A
Λεωφ. Φυλής 137, 13451 Καματερό Αττικής, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

(5/5/12.5) mg: 103898/03-09-2019
(5/5/25) mg: 103899/03-09-2019
(10/5/25) mg: 103900/03-09-2019
(10/10/25) mg: 103901/03-09-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03-09-2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ