

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ramisyn plus (5+25) mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ραμιπρίλης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 129 mg μονοϋδρικής λακτόζης και νάτριο.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο (5+25) mg

Λευκό έως υπόλευκο, επίπεδο σε σχήμα καψακίου μεγέθους 5,0 x 10,0 mm με το «25» χαραγμένο από τη μια πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της υπέρτασης.

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

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

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

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

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

##### *Ενήλικες*

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

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

##### Ειδικόί πληθυσμοί

*Ασθενείς σε θεραπεία με διουρητικά*

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

Εάν η διακοπή δεν είναι δυνατή, συνιστάται η θεραπευτική αγωγή να αρχίζει με τη μικρότερη δυνατή δοσολογία ραμιπρίλης (1,25 mg ημερησίως) σε ελεύθερο συνδυασμό. Ως επακόλουθο, συνιστάται η μεταβολή να γίνει σε μια αρχική ημερήσια δόση όχι περισσότερο από 2,5 mg ραμιπρίλης / 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

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

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

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ (Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης), στην υδροχλωροθειαζίδη, σε άλλα θειαζιδικά διουρητικά, στις σουλφοναμίδες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοοιδήματος με αναστολείς του ΜΕΑ ή ΑΥΑΠ)
- Συγχορήγηση με θεραπεία σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό
- 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

- Κλινικά σχετιζόμενες διαταραχές των ηλεκτρολυτών, οι οποίες πιθανόν να επιδεινωθούν μετά από αγωγή με Ramisyn plus (βλ. παράγραφο 4.4)
- Σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Η ταυτόχρονη χρήση του Ramisyn plus με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

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

##### Ειδικοί πληθυσμοί

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

- *Ασθενείς με ιδιαίτερο κίνδυνο υπότασης*

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

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

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

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

- *Ασθενείς σε κίνδυνο καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας στην περίπτωση οξείας υπότασης*  
Η αρχική φάση της αγωγής απαιτεί ειδική ιατρική παρακολούθηση.

- *Πρωτοπαθής Υπεραλδοστερονισμός*

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

- *Ηλικιωμένοι*  
Βλ. παράγραφο 4.2.

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

#### Χειρουργική επέμβαση

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

#### Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

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

#### Νεφρική ανεπάρκεια

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

#### Διαταραχές ηλεκτρολυτών

Όπως ισχύει για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των ηλεκτρολυτών ορού ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, πιθανόν να προκαλέσουν διαταραχές των υγρών ή των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια και υποχλωραιμική αλκάλωση). Αν και είναι πιθανόν να εμφανιστεί υποκαλιαιμία με τη χρήση θειαζιδικών διουρητικών, ταυτόχρονη θεραπεία με ραμιπρίλη πιθανόν να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από το διουρητικό. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ασθενείς με απότομη διούρηση, ασθενείς που λαμβάνουν ανεπαρκή ποσότητα ηλεκτρολυτών και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή κορτικοτροπίνη (ACTH) (βλ. παράγραφο 4.5). Η πρώτη μέτρηση των επιπέδων καλίου πλάσματος πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά την έναρξη της αγωγής. Εάν ανιχνευθούν χαμηλά επίπεδα καλίου απαιτείται διόρθωση. Είναι πιθανό να εμφανιστεί υπονατρίαμια εξ αραιώσεως. Μείωση των επιπέδων νατρίου πιθανόν να είναι αρχικά ασυμπτωματική και για αυτό είναι σημαντική η τακτική εξέταση. Η εξέταση πρέπει να είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με κίρρωση. Έχει αποδειχθεί ότι οι θειαζίδες αυξάνουν τη απέκκριση μαγνησίου από τα ούρα, η οποία πιθανόν να οδηγήσει σε υπομαγνησιαμία.

#### Παρακολούθηση Ηλεκτρολυτών: Υπερκαλιαιμία

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

#### Παρακολούθηση Ηλεκτρολυτών: Υπονατρίαμια

Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH) και επακόλουθη υπονατρίαμια έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ραμιπρίλη. Συνιστάται τα επίπεδα νατρίου ορού να παρακολουθούνται τακτικά στους ηλικιωμένους και σε άλλους ασθενείς με κίνδυνο υπονατρίαμιας.

#### Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια

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

#### Υπερασβεστιαμία

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

#### Αγγειοοίδημα

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

Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, το Ramisyn plus θα πρέπει να διακοπεί. Επείγουσα θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει άμεσα. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να παίρνει εξιτήριο μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα του εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του MEA, συμπεριλαμβανομένου του Ramisyn plus (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Τα συμπτώματα του εντερικού αγγειοοιδήματος υποχώρησαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του MEA.

#### Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης

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

#### Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

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

#### Οξεία Μυωπία και Γλαύκωμα Κλειστής Γωνίας

Η υδροχλωροθειαζίδη, μια σουλφοναμίδη, μπορεί να προκαλέσει μια αντίδραση της ιδιοσυγκρασίας, με αποτέλεσμα οξεία παροδική μυωπία και οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή οφθαλμικό άλγος και τυπικά συμβαίνει εντός ωρών έως εβδομάδων από την έναρξη του φαρμάκου. Το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας που δεν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η αρχική θεραπευτική αγωγή είναι η διακοπή της υδροχλωροθειαζίδης το ταχύτερο δυνατό. Εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμείνει ανεξέλεγκτη, ενδέχεται να εξεταστεί η άμεση ιατρική ή χειρουργική αντιμετώπιση.

Στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξείας γλαυκώματος κλειστής γωνίας ενδέχεται να περιλαμβάνονται ιστορικό αλλεργίας στη σουλφοναμίδη ή στην πενικιλίνη.

#### 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 ραμπρίλη πιθανόν να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι στους μη μαύρους ασθενείς, πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού της υπέρτασης με χαμηλά επίπεδα ρενίνης στο μαύρο υπερτασικό πληθυσμό.

#### Αθλητές

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

#### Μεταβολικές και ενδοκρινικές επιδράσεις

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

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

#### Βήχας

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

#### Άλλες

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

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

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

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

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

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

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

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

**Το Ramisyn plus περιέχει λακτόζη.** Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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

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

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

##### Συνδυασμοί που αντενδείκνυται

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

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

##### Προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

*βακλοφαίνης, αλφουζοσίνης, δοξαζοσίνης, πραζοσίνης, ταμσουλοσίνης, τεραζοσίνης):* Αύξηση του κινδύνου υπότασης θα πρέπει να αναμένεται (βλ. παράγραφο 4.2 για τα διουρητικά).

*Αγγειοσυσταλτικά συμπαθητικομιμητικά και άλλες ουσίες (επινεφρίνη) που πιθανόν ελαττώνουν την αντιυπερτασική δράση της ραμιπρίλης:* Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, η δράση των αγγειοσυσταλτικών συμπαθητικομιμητικών ενδέχεται να ενταθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

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

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

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

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

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

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

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

*Μεθυλντόπα:* πιθανή αιμόλυση.

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

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

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

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



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

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

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

*Ηπαρίνη:* Πιθανή αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου ορού.

*Αναστολείς mTOR ή βιλνταγλιπτίνη:* Ένας αυξημένος κίνδυνος αγγειοιδήματος είναι πιθανός σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα όπως αναστολείς του mTOR (π.χ. τεμισιρόλιμους, εβερόλιμους, σιρόλιμους) ή βιλνταγλιπτίνη. Προσοχή πρέπει να ασκείται όταν αρχίζει η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αναστολείς της νεπριλυσίνης (NEP):* Έχει αναφερθεί ένας αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αγγειοιδήματος με τη συγχρόνηση αναστολέων του ΜΕΑ μαζί με αναστολέα της νεπριλυσίνης (NEP) όπως είναι η ρεσεκαδοτρίλη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη*

Η συγχρόνηση των αναστολέων ΜΕΑ με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν ενδείκνυται καθώς αυξάνει τον κίνδυνο αγγειοιδήματος.

## **4.6 Κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

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

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

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

Η υδροχλωροθειαζίδη, σε περιπτώσεις παρατεταμένης έκθεσης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, πιθανόν να προκαλέσει εμβryo-πλακουντιακή 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.

#### Θηλασμός

Το Ramisyn plus αντενδείκνυται κατά το θηλασμό.

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

#### **4.7     Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. συμπτώματα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως η ζάλη) μπορεί να εξασθενήσουν την ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει και, επομένως, αποτελούν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου αυτές οι ικανότητες είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. χειρισμός ενός οχήματος ή μηχανής). Αυτό 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**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )· συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )· όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )· σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )· πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	<u>Συγγές</u>	<u>Όχι συγγές</u>	<u>Πολύ σπάνιες</u>	<u>Μη γνωστές</u>
<u>Νεοπλάσματα καλοήθη,κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)</u>				Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)
<u>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</u>		Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αιμολυτική αναιμία μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ουδετεροπενία συμπεριλαμβανομένης της ακοκκιοκυτταραιμίας, πανκυτταροπενία, ηωσινοφιλία  Αιμοσυμπύκνωση στα πλαίσια μείωσης υγρών
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>				Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στη ραμιπρίλη ή αναφυλακτική αντίδραση στην υδροχλωροθειαζίδη, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα
<u>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</u>				Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	Ανεπαρκής έλεγχος σακχαρώδους διαβήτη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος, επιδεινωθείσα ουρική αρθρίτιδα, αυξημένη χοληστερόλη και/ή τριγλυκερίδια αίματος λόγω της υδροχλωροθειαζίδης	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη  Μειωμένο κάλιο αίματος, δίψα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης	Αυξημένο κάλιο αίματος λόγω της ραμπρίλης	Μειωμένο νάτριο αίματος  Γλυκοζουρία, μεταβολική αλκάλωση, υπογλωριαιμία, υπομαγνησαιμία, υπερασβεστιαμία, αφυδάτωση λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Ψυχιατρικές διαταραχές</u>		Καταθλιπτική διάθεση, απάθεια, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας		Κατάσταση σύγχυσης, ανησυχία, διαταραχή στην προσοχή
<u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u>	Κεφαλαλγία, ζάλη	Ίλιγγος, παραισθησία, τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας, αίσθημα καύσου, αγευσία, δυσγευσία		Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, παροσμία

<u>Οφθαλμικές διαταραχές</u>		Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης, επιπεφυκίτιδα		Ξανθοψία, μειωμένη παραγωγή δακρύων λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</u>		Εμβοές		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας
<u>Καρδιακές διαταραχές</u>		Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα		Έμφραγμα του μυοκαρδίου
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>		Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση αίματος, συγκοπή, έξαψη		Θρόμβωση λόγω της υποκείμενης σοβαρής έλλειψης υγρών, στένωση των αγγείων, υποαιμάτωση, φαινόμενο Raynaud, αγγειίτιδα
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</u>	Μη παραγωγικός ερεθιστικός βήχας, βρογχίτιδα,	Ρινοκολίτιδα, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση		Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος  Αλλεργική κυψελιδίτιδα, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης

<p><u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u></p>		<p>Φλεγμονή του γαστρεντερικού, διαταραχές της πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, γαστρίτιδα, ναυτία, δυσκοιλότητα</p> <p>Ουλίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης</p>	<p>Έμετος, αφθώδης στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, διάρροια, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, ξηροστομία</p>	<p>Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης έχουν σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις αναφερθεί με τους αναστολείς του ΜΕΑ), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοίδημα του λεπτού εντέρου</p> <p>Σιαλαδενίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης</p>
<p><u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u></p>		<p>Χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις) αυξημένα ηπατικά ένζυμα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη</p> <p>Λιθώδης χολοκυστίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης</p>		<p>Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη</p>

<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>		Αγγειοοίδημα: σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις, η παρεμπόδιση των αεροφόρων οδών λόγω αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση· δερματίτιδα ψωριασικού τύπου, υπεριδρωσία, εξάνθημα, ειδικά κηλιδοβλατιδώδες, κνησμός, αλωπεκία		Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, επιδεινωθείσα ψωρίαση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, αντίδραση φωτοευαισθησίας, ονυχόλυση, πεμφιγοειδές ή λειχνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, κνίδωση Συστηματικός ερυθματώδης λύκος λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού</u>		Μυαλγία		Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί,  Μυϊκή αδυναμία, μυοσκελετική δυσκαμψία, τέτανος λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</u>		Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος		Επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας  Διάμεση νεφρίτιδα λόγω της υδροχλωροθειαζίδης
<u>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</u>		Παροδική ανικανότητα στύσης		Μειωμένη γενετήσια ορμή, γυναικομαστία
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	Κόπωση, εξασθένιση	Θωρακικό άλγος, πυρεξία		

### *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, [www.eof.gr](http://www.eof.gr)).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

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

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

### Αντιμετώπιση

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του ΜΕΑ και διουρητικά, κωδικός ATC: C09BA05

### Μηχανισμός δράσης

#### Ραμπριλίη

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

Επειδή η αγγειοτασίνη II διεγείρει επίσης την απελευθέρωση αλδοστερόνης, η ραμπριλάτη προκαλεί μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης. Η μέση ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ



ήταν μικρότερη στους μαύρους (Αφρο-Καραϊβικής προέλευσης) υπερτασικούς ασθενείς (συνήθως υπερτασικός πληθυσμός με χαμηλή ρενίνη) από ότι στους μη-μαύρους ασθενείς.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

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

Αυξάνεται η αποβολή καλίου και μαγνησίου, ενώ μειώνεται η αποβολή ουρικού οξέος.

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

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### Ραμιπρίλη

Η χορήγηση ραμιπρίλης προκαλεί σημαντική μείωση της περιφερικής αρτηριακής αντίστασης.

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

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

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

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

##### Υδροχλωροθειαζίδη

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

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

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Ταυτόχρονη χορήγηση ραμιπρίλης-υδροχλωροθειαζίδης

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

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

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

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

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

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

#### 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) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25,000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Ραμιπρίλη

#### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

### Αποβολή

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κυρίως νεφρική.

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

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

### Υδροχλωροθειαζίδη

#### Απορρόφηση

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

Η υδροχλωροθειαζίδη μεταβολίζεται ελάχιστα από το ήπαρ.

### Αποβολή

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

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

#### Ραμιπρίλη και Υδροχλωροθειαζίδη

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Sodium hydrogen carbonate  
Lactose monohydrate  
Croscarmellose sodium  
Starch pregelatinised (Starch 1500)  
Sodium stearyl fumarate

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διατίθεται σε συσκευασίες των 28 δισκίων σε κυψέλες από Αλουμίνιο/Αλουμίνιο.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΠΡΟΒΙΝΤΕΝΤ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Λεωφ. Συγγρού 110,  
117 41 Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ: +30-210 9242622  
Fax: +30-211 8007674

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

26008/18/11-03-2020

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11-03-2020

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

03/2020