

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamayra 5 mg/5 mg καψάκιο σκληρό
Tamayra 10 mg/5 mg καψάκιο σκληρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tamayra 5 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg ραμιπρίλης και βεσυλική αμλοδιπίνη ισοδύναμη προς 5 mg αμλοδιπίνης.
Tamayra 10 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg ραμιπρίλης και βεσυλική αμλοδιπίνη ισοδύναμη προς 5 mg αμλοδιπίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

Tamayra 5 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: καψάκιο από σκληρή ζελατίνη, μέγεθος αρ.1, πώμα: αδιαφανές ροζ χρώματος, σώμα: αδιαφανές, λευκού χρώματος. Περιεχόμενο καψακίου: λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη.

Tamayra 10 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: καψάκιο από σκληρή ζελατίνη, μέγεθος αρ.1, πώμα: αδιαφανές σκούρου ροζ χρώματος, σώμα: αδιαφανές, λευκού χρώματος. Περιεχόμενο καψακίου: λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή πίεση που ελέγχεται επαρκώς με ραμιπρίλη και αμλοδιπίνη ταυτόχρονα και δίδεται στα ίδια επίπεδα δόσης, αλλά ως ξεχωριστά φαρμακευτικά προϊόντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Tamayra δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας. Οι δόσεις του κάθε συστατικού πρέπει να εξατομικεύονται, ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς και τον έλεγχο της αρτηριακής του πίεσης.

Εφόσον απαιτηθεί αλλαγή της δόσης, το δοσολογικό σχήμα για κάθε άτομο θα πρέπει πρώτα να προσδιοριστεί με τη χρήση των μεμονωμένων συστατικών, δηλαδή της ραμιπρίλης και της αμλοδιπίνης χωριστά και, αφού καθοριστούν οι δόσεις τους, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Tamayra.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι ένα καψάκιο των 10 mg/10 mg.

Το παρόν προϊόν δεν είναι διαθέσιμο σε περιεκτικότητα των 10 mg / 10mg όμως αυτή η περιεκτικότητα μπορεί να είναι διαθέσιμη από άλλους κατόχους που κατέχουν σχετική άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Για να προσδιοριστεί η βέλτιστη δόση έναρξης και η δόση συντήρησης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξατομικευτεί η τιτλοποίηση της δόσης σε κάθε ασθενή, με χρήση των μεμονωμένων συστατικών, δηλαδή της αμλοδιπίνης και της ραμπρίλης.

Η ραμπρίλη είναι ελαφρώς διηθήσιμη, γι' αυτό και το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται λίγες ώρες μετά την πραγματοποίηση αιμοκάθαρσης.

Η αμλοδιπίνη δεν είναι διυλίσιμη. Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tamagra. Σε περίπτωση επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, η χρήση του Tamagra θα πρέπει να διακοπεί και να αντικατασταθεί με χρήση των μεμονωμένων συστατικών, κατάλληλα προσαρμοσμένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2,5 mg ραμπρίλης.

Η αμλοδιπίνη συνιστάμενη δοσολογία στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει ακόμη καθοριστεί, ως εκ τούτου η επιλογή της δόσης πρέπει να γίνεται με προσοχή και πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Το παρόν προϊόν δεν είναι διαθέσιμο σε περιεκτικότητα των 2,5 mg όμως αυτή η περιεκτικότητα μπορεί να είναι διαθέσιμη από άλλους κατόχους που κατέχουν σχετική άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος.

Ηλικιωμένοι

Συνιστάται χαμηλότερη αρχική δόση στους ηλικιωμένους, ενώ η αύξηση της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tamagra σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1, 5.2 και 5.3 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Καθώς η τροφή δεν επηρεάζει την απορρόφηση της ραμπρίλης και της αμλοδιπίνης, το Tamagra μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα. Συνιστάται το Tamagra να λαμβάνεται την ίδια ώρα της ημέρας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη ραμπρίλη, στην αμλοδιπίνη, σε άλλους αναστολείς του ΜΕΑ (Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης), στα παράγωγα της διϋδροπυριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σχετικά με τη ραμπρίλη

- Η ραμπρίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με φάρμακα που περιέχουν αλίσκιρην, σε ασθενείς με διαβήτη ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ((GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
- Ιστορικό αγγειοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή οφειλόμενο σε προηγούμενο αγγειοίδημα με αναστολείς του ΜΕΑ ή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II).
- Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5).

- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση νεφρικής αρτηρίας σε μονήρες λειτουργικό νεφρό.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Υποτασικές ή αιμοδυναμικά ασταθείς καταστάσεις.
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία sacubitril/valsartan. Η ramipril δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση sacubitril / valsartan (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 4.5).

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

- Σοβαρή υπόταση.
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας).
- Απόφραξη της οδού εκροής της αριστερής κοιλίας (π.χ., αορτική στένωση υψηλού βαθμού).
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, καθώς μπορεί να έχουν μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο ή/και έλλειψη αλάτων. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται.

Σχετικά με τη ραμιπρίλη

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ):

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων ΜΕΑ, με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένη, αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ο διπλός αποκλεισμός του RAAS μέσω της ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία με διπλό αποκλεισμό θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό πρέπει να γίνεται μόνο υπό την επίβλεψη ειδικού και να υπόκειται σε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δε θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Ειδικοί πληθυσμοί

-Κύηση

Η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ δεν πρέπει να ξεκινήσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη, εκτός και αν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ θεωρείται ουσιαστικής σημασίας. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

- Ασθενείς που διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο υπότασης

Οι ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης διατρέχουν κίνδυνο οξείας και έντονης πτώσης της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας λόγω αναστολής του ΜΕΑ, ιδιαίτερα όταν ο αναστολέας ΜΕΑ ή το συγχρησιμοποιούμενο διουρητικό χρησιμοποιείται για πρώτη φορά ή όταν η δόση του αυξάνεται για πρώτη φορά.

Πρέπει να αναμένεται σημαντική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, γι' αυτό και απαιτείται ιατρική επίβλεψη, συμπεριλαμβανομένης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης, στις ακόλουθες περιπτώσεις σε ασθενείς:

- με σοβαρή υπέρταση
- με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

- με αιμοδυναμικά σημαντική παρεμπόδιση της αριστερής κοιλιακής εισροής ή εκροής (π.χ. στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας)
- με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας που διαθέτουν δεύτερο λειτουργικό νεφρό
- με κίρρωση ήπατος ή/και ασκίτη
- που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή στη διάρκεια γενικής αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση.
Γενικά, συνίσταται διόρθωση της αφυδάτωσης, της υπογκαιμίας ή της έλλειψης νατρίου πριν την έναρξη της θεραπείας (σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όμως, μια τέτοια διορθωτική ενέργεια πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του κινδύνου αύξησης του όγκου των υγρών).
- Παροδική ή συνεχιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου.
- Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας σε περίπτωση οξείας υπότασης

Η αρχική φάση της θεραπείας απαιτεί ειδική ιατρική επίβλεψη.

- *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Βλ. παράγραφο 4.2.

Εγχείριση

Συνιστάται, όποτε είναι δυνατόν, η διακοπή της θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, όπως η ραμιπρίλη, μια ημέρα πριν την εγχείριση.

Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Θα πρέπει να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να προσαρμόζεται η δόση, ιδιαίτερα τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει κίνδυνος διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας, ειδικά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Αγγειοοίδημα

Έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση αγγειοοιδήματος, η χορήγηση ραμιπρίλης πρέπει να διακοπεί.

Θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα επείγουσα θεραπευτική αγωγή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμείνουν υπό παρακολούθηση επί τουλάχιστον 12 έως 24 ώρες και να φύγουν από το νοσοκομείο μόνον όταν υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα.

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία και εμέτους).

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 ramipril. Η θεραπεία με ramipril δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του sacubitril/valsartan (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.5).

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.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης και η βαρύτητα αναφυλακτικών ή αναφυλακτοειδών αντιδράσεων σε δηλητήρια εντόμων και άλλα

αλλεργιογόνα. Θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση προσωρινής διακοπής της ραμιπρίλης πριν γίνει απευαισθητοποίηση.

Κάλιο ορού

Έχει παρατηρηθεί υπερκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνονται ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ασθενείς μεγάλης ηλικίας (> 70 ετών), ασθενείς με μη ρυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη, ασθενείς που χρησιμοποιούν άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το κάλιο του πλάσματος ή ασθενείς που πάσχουν από καταστάσεις όπως αφυδάτωση, οξεία απορρυθμισμένη καρδιακή λειτουργία και μεταβολική οξέωση.

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).

Αν η συγχρόνηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρηθεί απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των τιμών του καλίου ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

Σπάνια έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, καθώς και θρομβοπενία και αναιμία όπως επίσης έχει αναφερθεί καταστολή του μυελού των οστών. Συνιστάται η παρακολούθηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων που επιτρέπει την ανίχνευση πιθανής λευκοπενίας. Συχνότερη παρακολούθηση συνιστάται στην αρχική φάση της θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με ταυτόχρονη νόσο του κολλαγόνου (π.χ. ερυθθηματώδη λύκο ή σκληροδερμία) και σε όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην αιματολογική εικόνα (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Φυλετικές διαφορές

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν υψηλότερα ποσοστά αγγειοοιδήματος στους μαύρους ασθενείς παρά στους μη μαύρους ασθενείς. Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, η ραμιπρίλη ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική ως αντιπερτασικό φάρμακο στους μαύρους ασθενείς από ό,τι στους μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω του υψηλότερου επιπολασμού υπέρτασης με χαμηλά επίπεδα ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών ασθενών.

Βήχας

Κατά τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ έχει αναφερθεί βήχας. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο προκαλούμενος από αναστολείς του ΜΕΑ βήχας θα πρέπει να θεωρηθεί συνιστώσα της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μια μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας III και IV κατά NYHA), η αναφερθείσα επίπτωση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αλμοδιπίνης, θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα.

Ασθενείς με διαταραχές ηπατικής λειτουργίας

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Η συνιστώμενη δοσολογία δεν έχει ακόμα καθοριστεί. Επομένως, η εναρκτήρια δόση αμλοδιπίνης θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη του δοσολογικού φάσματος και θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, τόσο κατά την αρχική θεραπεία όσο και κατά την αύξηση της δόσης. Βραδεία τιτλοποίηση της δόσης και προσεκτική παρακολούθηση μπορεί να απαιτηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στους ηλικιωμένους η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σχετικά με τη ραμιπρίλη

Δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης σύστημα (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης των ACE-αναστολέων, των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπόταση, υπερκαλαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνο δραστικού παράγοντα RAAS (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη: ο συνδυασμός του Tamayra με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρηνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή μέτρια έως βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m²) και δεν συνιστάται στους άλλους ασθενείς.

Αντενδείκνυνται εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως η αιμοδιύλιση ή η αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (π.χ. μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και η αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας με θεϊκή δεξτράνη, λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών αναφυλακτοειδών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.3). Εφόσον απαιτούνται τέτοιες θεραπείες, θα πρέπει να εξεταστεί η περίπτωση χρήσης μεμβράνης διύλισης διαφορετικού τύπου ή αντιυπερτασικού παράγοντα διαφορετικής κατηγορίας.

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ με sacubtril/valsartan αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

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).

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο
Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ramipril. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμτερένη, 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 ramipril συγχωρηγείται με άλλους

παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της ramipril με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγχορήγηση ενδείκνυται θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Κυκλοσπορίνη

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

Ηπαρίνη

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

Αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. διουρητικά) και άλλες ουσίες που μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νιτρικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναισθητικά, οξεία πρόσληψη οινόπνεύματος, βακλοφαίνη, αλφουζοσίνη, δοξαζοσίνη, πραζοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη): Θα πρέπει να αναμένεται ενίσχυση του κινδύνου υπότασης (βλ. παράγραφο 4.2 για τα διουρητικά).

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

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

Άλατα λιθίου: Η απέκκριση λιθίου ενδέχεται να μειωθεί από τους αναστολείς του ΜΕΑ με αποτέλεσμα να αυξηθεί η τοξικότητα του λιθίου. Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του λιθίου.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης: Μπορεί να εμφανιστούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις. Συνιστάται η παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Πρέπει να αναμένεται μείωση της αντιυπερτασικής δράσης της ραμιπρίλης. Επιπλέον, η συγχορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση της καλιαιμίας.

Τριμεθοπρίμη και σε συνδυασμό σταθερής δόσης με σουλφαμεθοξαζόλη (κοτριμοξαζόλη): Αυξημένη επίπτωση υπερκαλιαιμίας παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ACE και τριμεθοπρίμη και σε συνδυασμό σταθερής δόσης με σουλφαμεθοξαζόλη (κοτριμοξαζόλη).

Αναστολείς Mammalian targets of rapamycin (mTOR) και αναστολείς DPP-IV: Πιθανός αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενα φάρμακα όπως οι αναστολείς mTOR (π.χ. Τεμισιρόλιμους, Εβερόλιμους, Σιρόλιμους) ή βιλνταγλιπτίνη. Θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

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

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη μαζί με αμλοδιπίνη. Συνιστάται στενή παρατήρηση των ασθενών κατά τη συγχορήγηση αμλοδιπίνης με κλαριθρομυκίνη.

Επαγωγείς του CYP3A4: Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγέων του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)]

Δαντρολένιο (έγχυση): 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 να αποφεύγεται η συγχορήγηση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήγη υπερθερμία και κατά τη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητά της μπορεί να αυξηθεί σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα αυξημένη αντιυπερτασική δράση.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης αθροίζεται με τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με αντιυπερτασικές ιδιότητες.

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

Σιμβαστατίνη: Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων αμλοδιπίνης των 10 mg με σιμβαστατίνη των 80 mg οδήγησε σε αύξηση κατά 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη, έναντι της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. Σε ασθενείς υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη περιορίστε τη δόση της σιμβαστατίνης στα 20 mg.

Tacrolimus: Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα κατά τη συγχορήγηση με αμλοδιπίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενή που λαμβάνει τακρόλιμους απαιτεί την παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους ως καταλλήλως.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Σχετικά με τη ραμπρίλη

Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία για τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν οδηγούν σε οριστικά συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μικρή αύξηση αυτού του κινδύνου. Στις ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη, εκτός και αν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ θεωρείται ουσιαστικής σημασίας. Όταν διαγνωσθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να σταματήσει αμέσως και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία

Η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Εφόσον έχει υπάρξει έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ μετά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν διαπίστωση υπότασης, ολιγουρίας και υπερκαλιαιμίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά την διάρκεια της ανθρώπινης κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν η ίδια η νόσος ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβryo.

Θηλασμός

Σχετικά με τη ραμπρίλη

Επειδή οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της ραμπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι περιορισμένες (βλ. παράγραφο 5.2), η ραμπρίλη δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας στη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου μωρού.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1ου και 3ου τεταρτημορίου 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Η απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με αμλοδιπίνη θα πρέπει να ληφθεί, αφού ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Έχουν αναφερθεί αντιστρεπτές βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη δυναμική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα είναι ανεπαρκή. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Tamagra μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. συμπτώματα μείωσης της αρτηριακής πίεσης όπως ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση) ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει και γι' αυτό ενέχουν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου αυτές οι ικανότητες είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. κατά τον χειρισμό ενός οχήματος ή μιας μηχανής).

Αυτό μπορεί να συμβεί κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας ή όταν γίνεται αλλαγή θεραπείας από άλλα σκευάσματα. Συνιστάται προσοχή ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ ασφάλειας της ραμπιρίλης περιλαμβάνει επίμονο ξηρό βήχα και αντιδράσεις λόγω υπότασης. Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειοοίδημα, υπερκαλιαμία, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, παγκρεατίτιδα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με αμλοδιπίνη είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα σφυρών, οίδημα και κόπωση.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται βάσει της εξής σύμβασης: 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).

Πίνακας Ανεπιθυμητών Ενεργειών

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις / παρενέργειες στα φάρμακα κατά τη θεραπεία με ραμπιρίλη και αμλοδιπίνη χωριστά:

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ραμπιρίλη	Αμλοδιπίνη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Ηωσινοφιλία	
	Σπάνιες	Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένης ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας), μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	
	Πολύ σπάνιες		Λευκοπενία, θρομβοπενία
	Μη γνωστές	Μυελική ανεπάρκεια, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ σπάνιες		Αλλεργικές αντιδράσεις
	Μη γνωστές	Αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Μη γνωστές	Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Αυξημένο κάλιο αίματος	
	Όχι συχνές	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη	
	Πολύ σπάνιες		Υπεργλυκαιμία
	Μη γνωστές	Μειωμένο νάτριο αίματος	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Καταθλιπτική διάθεση, άγχος, νευρικότητα, ανησυχία, διαταραχές ύπνου συμπεριλαμβανομένης υπνηλίας	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου άγχους), κατάθλιψη
	Σπάνιες	Συγχυτική κατάσταση	Σύγχυση

	Μη γνωστές	Διαταραχή προσοχής	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη	Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)
	Όχι συχνές	Ίλιγγος, παραισθησία, αγευσία, δυσγευσία	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
	Σπάνιες	Τρόμος, διαταραχή ισορροπίας	
	Πολύ σπάνιες		Υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια
	Μη γνωστές	Εγκεφαλική ισχαιμία, συμπεριλαμβανομένων ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικής ισχαιμικής προσβολής, διαταραγμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, αίσθημα καύσου, παροσμία	εξωπυραμидική διαταραχή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές		Οπτική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης διπλωπίας)
	Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή συμπεριλαμβανομένης θαμπής όρασης	
	Σπάνιες	Επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές		Εμβοές
	Σπάνιες	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές	
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές		Αίσθημα παλμών
	Όχι συχνές	Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένων στηθάγχης ή εμφράγματος μυοκαρδίου, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής)
	Πολύ σπάνιες		Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση, συγκοπή	Έξαψη
	Όχι συχνές	Έξαψη	Υπόταση
	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 ενοχλητικός βήχας, βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, δύσπνοια	Δύσπνοια
	Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένου	Βήχας, ρινίτιδα

		επιδεινωθέντος βρογχικού άσθματος, ρινική συμφόρηση	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Φλεγμονή γαστρεντερικού συστήματος, διαταραχές χώνευσης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετοι	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων διάρροιας και δυσκοιλιότητας)
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα (σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρου έκβασης με αναστολείς του MEA), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοίδημα λεπτού εντέρου, άλγος άνω κοιλιακής χώρας συμπεριλαμβανομένης γαστρίτιδας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Έμετος, ξηροστομία
	Σπάνιες	Γλωσσίτιδα	
	Πολύ σπάνιες		Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων
	Μη γνωστές	Αφθώδης στοματίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή/και αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη	
	Σπάνιες	Χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη	
	Πολύ σπάνιες		Ηπατίτιδα, ίκτερος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα*
	Άγνωστες	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση υπήρξε εξαιρετικά σπάνια)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα ιδιαίτερα κηλιδοβλατιδώδες	
	Όχι συχνές	Αγγειοίδημα· εξαιρετικά σπάνια, ο αποκλεισμός των αεροφόρων οδών ως αποτέλεσμα αγγειοοιδήματος μπορεί να έχει θανατηφόρο έκβαση· κνησμός, υπεριδρωσία	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα
	Σπάνιες	Αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση	
	Πολύ σπάνιες	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία

	Μη γνωστές	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, επιδεινωθείσα ψωρίαση, ψωριασιοειδής δερματίτιδα, πεμφιγοειδές ή λειχηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, αλωπεκία	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	Οίδημα σφυρών, μυϊκές κράμπες
	Όχι συχνές	Αρθραλγία	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένη παραγωγή ούρων, επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Παροδική στυτική ανικανότητα, μειωμένη γενετήσια ορμή	Ανικανότητα, γυναικομαστία
	Μη γνωστές	Γυναικομαστία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές		Οίδημα
	Συχνές	Θωρακικό άλγος, κόπωση	Έξασθένιση, κόπωση
	Όχι συχνές	Πυρεξία	Θωρακικό άλγος, πόνος, αίσθημα κακουχίας
	Σπάνιες	Εξασθένιση	
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές		Αύξηση βάρους, μείωση βάρους

* - πιο συχνά με χολόσταση

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σχετικά με τη ραμπρίλη

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με υπερδοσολογία αναστολέων του ΜΕΑ ενδέχεται να περιλαμβάνουν υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή (με έντονη υπόταση, καταπληξία),

βραδυκαρδία, διαταραχές ηλεκτρολυτών και νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Αντιμετώπιση

Τα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο αποτοξίνωση (πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών) και μέτρα αποκατάστασης της αιμοδυναμικής σταθερότητας, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης άλφα 1 αδρενεργικών αγωνιστών ή αγγειοτασίνης II (αγγειοτασιναμίδης). Η ραμιπρίλη, ο ενεργός μεταβολίτης της ραμιπρίλης, δεν αποβάλλεται επαρκώς από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύλιση.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Η εμπειρία υπερδοσολογίας από πρόθεση στον άνθρωπο είναι περιορισμένη.

Συμπτώματα

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή ανταντακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί σημαντική και ενδεχομένως παρατεταμένη συστηματική υπόταση έως και καταπληξία με θανατηφόρο έκβαση. Σπάνια έχει αναφερθεί μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα που μπορεί να εκδηλωθεί με καθυστερημένη έναρξη (24-48 ώρες μετά την κατάποση) και απαιτεί αναπνευστική υποστήριξη ως συνέπεια της υπερδοσολογίας αμλοδιπίνης. Έγκαιρα μέτρα ανάνηψης (συμπεριλαμβανομένης της υπερφόρτωσης με υγρά) για τη διατήρηση της αιμάτωσης και της καρδιακής παροχής μπορεί να λειτουργήσουν ως παράγοντες επίσπευσης.

Αντιμετώπιση

Η κλινικά σημαντική υπόταση λόγω λήψης υπερβολικής δόσης αμλοδιπίνης, απαιτεί δραστική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της ρύθμισης του όγκου των κυκλοφορούντων υγρών και των αποβαλλόμενων ούρων.

Η χορήγηση αγγειοσυσταλτικών μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν αντενδείκνυται η χρήση τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να αποδειχτεί ωφέλιμη για την αντιστροφή των επιδράσεων των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου

Η πλύση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Αποδείχτηκε ότι η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές έως και 2 ώρες μετά τη λήψη 10 mg αμλοδιπίνης μειώνει την ταχύτητα απορρόφησης του φαρμάκου. Καθώς η αμλοδιπίνη προσδένεται ισχυρά στις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν υπάρχει πιθανότητα να ωφελήσει η αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, κωδικός ATC: C09 BB07

Ραμιπρίλη

Μηχανισμός δράσης

Η ραμιπρίλη, ο δραστικός μεταβολίτης του προφαρμάκου, δηλαδή της ραμιπρίλης, αναστέλλει το ένζυμο διπεπτυλκαρβοξυπεπτιδάση I (συνώνυμα: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, κινινάση II). Στο πλάσμα και στους ιστούς, αυτό το ένζυμο καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στη δραστική αγγειοσυσταλτική ουσία αγγειοτασίνη II, καθώς και την αποικοδόμηση της δραστικής

αγγειοδιασταλτικής ουσίας βραδυκινίνης. Η μείωση του σχηματισμού αγγειοτασίνης II και η αναστολή της αποικοδόμησης της βραδυκινίνης οδηγούν σε αγγειοδιαστολή.

Καθώς η αγγειοτασίνη II διεγείρει επίσης την απελευθέρωση αλδοστερόνης, η ραμιπρίλη προκαλεί μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης. Το μέσο ποσοστό ανταπόκρισης στη μονοθεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ είναι χαμηλότερο στους μαύρους (Αφρο-καραϊβικής καταγωγής) υπερτασικούς ασθενείς (υπερτασικός πληθυσμός που έχει συνήθως χαμηλά επίπεδα ρενίνης) από ό,τι στους μη μαύρους ασθενείς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντιυπερτασικές ιδιότητες:

Η χορήγηση ραμιπρίλης προκαλεί έντονη μείωση της περιφερικής αρτηριακής αντίστασης. Γενικά, δεν υπάρχουν πολύ μεγάλες μεταβολές της ροής του πλάσματος στους νεφρούς και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η χορήγηση ραμιπρίλης σε ασθενείς με υπέρταση οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, χωρίς αντισταθμιστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Στους περισσότερους ασθενείς η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης της μονήρους δόσης γίνεται εμφανής 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγησή της από το στόμα. Η μέγιστη δράση της μίας δόσης συνήθως επιτυγχάνεται 3 έως 6 ώρες μετά τη χορήγησή της από το στόμα. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα εφάπαξ δόσης συνήθως διαρκεί 24 ώρες.

Το μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης θεραπείας με ραμιπρίλη γίνεται γενικά εμφανές μετά από 3 έως 4 εβδομάδες. Έχει αποδειχτεί ότι, με μακροχρόνια θεραπεία διάρκειας 2 ετών, η αντιυπερτασική δράση διατηρείται. Η απότομη διακοπή της ραμιπρίλης δεν προκαλεί ταχεία και εκτεταμένη αντανάκλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων

Πραγματοποιήθηκε προληπτική μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (μελέτη HOPE), με προσθήκη ραμιπρίλης στην καθιερωμένη θεραπεία σε περισσότερους από 9.200 ασθενείς. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ως επακόλουθο είτε αθηροθρομβωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ιστορικό στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού ή περιφερικής αγγειακής νόσου) είτε σακχαρώδους διαβήτη, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου (τεκμηριωμένη μικρολευκωματουρία, υπέρταση, αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης ή κάπνισμα).

Η μελέτη έδειξε ότι η ραμιπρίλη προκαλεί στατιστικώς σημαντική μείωση της επίπτωσης εμφράγματος μυοκαρδίου, θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και εγκεφαλικού επεισοδίου, μόνων τους ή σε συνδυασμό (συνδυασμένα κύρια συμβάντα).

Πίνακας 1. Η μελέτη HOPE: Κύρια αποτελέσματα				
	Ραμιπρίλη %	Εικονικό φάρμακο %	Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Τιμή p
Όλοι οι ασθενείς	n=4.645	N=4.652		
Συνδυασμένα κύρια συμβάντα	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Έμφραγμα μυοκαρδίου	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Εγκεφαλικό επεισόδιο	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005

Ανάγκη επαναγγειοποίησης	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια	3,2	3,5	0,88(0,70-1,10)	0,25
Επιπλοκές σχετιζόμενες με τον διαβήτη	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Η μελέτη MICRO-HOPE, μια προκαθορισμένη υπομελέτη της HOPE, διερεύνησε το αποτέλεσμα της προσθήκης 10 mg ραμιπρίλης στο τρέχον φαρμακευτικό σχήμα έναντι του εικονικού φαρμάκου σε 3.577 νορμοτασικούς ή υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον ≥ 55 ετών (χωρίς ανώτερο όριο ηλικίας), η πλειοψηφία των οποίων έπασχαν από διαβήτη τύπου 2 (και είχαν τουλάχιστον άλλον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου).

Η κύρια ανάλυση έδειξε ότι 117 (6,5 %) ασθενείς στην ομάδα της ραμιπρίλης και 149 (8,4 %) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέπτυξαν έκδηλη νεφροπάθεια. Τα ποσοστά αυτά αντιστοιχούν σε RRR 24 %, 95 % CI [3-40], $p = 0,027$.

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (ONTARGET (ONgoingTelmisartan Απομονομένα και σε συνδυασμό με Ramipril Global Endpoint Trial) και VA NEPHRON-D (Οι υποθέσεις Νεφροπάθειας Βετεράνων στο Διαβήτη)) εξέτασαν τη χρήση του συνδυασμού αναστολέα MEA με αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Η ONTARGET ήταν μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που συνοδεύεται από στοιχεία βλάβης των τελικών οργάνων. Η VA NEPHRON-D ήταν μια μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ευεργετική επίδραση στη νεφρική ή /και καρδιαγγειακή εκβάση και θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξεία νεφρική βλάβη ή/και υπόταση, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένου της παρόμοιας φαρμακοδυναμικής ιδιότητάς τους, τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν και για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) (Κλινική δοκιμή της αλισκιρένης σε διαβήτη τύπου 2 χρησιμοποιώντας καρδιαγγειακές και νεφρικές παθήσεις ως τελικά σημεία) ήταν μια μελέτη που σχεδιάστηκε για να εξετάσει το όφελος από την προσθήκη αλισκιρένης σε μια τυπική θεραπεία αναστολέα MEA ή αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο, ή και τα δύο. Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν τόσο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του ελέγχου εικονικού φαρμάκου (placebo) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στην ομάδα της αλισκιρένης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού (placebo) φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 244 παιδιατρικοί ασθενείς με υπέρταση (73% πρωτοπαθής υπέρταση) ηλικίας 6-16 ετών, οι ασθενείς έλαβαν είτε χαμηλή, είτε μέτρια, είτε υψηλή δόση ραμιπρίλης, ώστε να επιτύχουν συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης στο πλάσμα αντίστοιχες με εκείνες που επιτυγχάνονται στους ενήλικες με δοσολογικό φάσμα 1,25 mg, 5 mg και 20 mg βάσει σωματικού βάρους. Στο τέλος των 4 εβδομάδων, η ραμιπρίλη αποδείχτηκε αναποτελεσματική ως προς το καταληκτικό σημείο της μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης αλλά η υψηλότερη δόση της μείωσε τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Σε παιδιά με επιβεβαιωμένη υπέρταση, τόσο η μέτρια όσο και η υψηλή δόση ραμιπρίλης έδειξαν σημαντική μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης.

Αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη κλιμάκωσης και απόσυρσης της δόσης, διάρκειας 4 εβδομάδων, σε 218 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-16 ετών (75% πρωτοπαθής υπέρταση), όπου παρατηρήθηκε ανταντακλαστική αύξηση τόσο της διαστολικής όσο και της συστολικής αρτηριακής πίεσης χωρίς όμως στατιστικώς σημαντική επιστροφή τους στις τιμές έναρξης και στα τρία δοσολογικά επίπεδα ραμιπρίλης που δοκιμάστηκαν [χαμηλή δόση (0,625mg – 2,5mg), μέτρια δόση (2,5mg – 10mg) ή υψηλή δόση (5mg – 20mg)] βάσει σωματικού βάρους. Η ραμιπρίλη δεν έδειξε γραμμική ανταπόκριση στη δόση, στον υπό μελέτη παιδιατρικό πληθυσμό.

Αμλοδιπίνη

Μηχανισμός δράσης

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας εισόδου των ιόντων ασβεστίου, της ομάδας της διυδροπυριδίνης (αποκλειστής βραδέων διαύλων ασβεστίου ή ανταγωνιστής ιόντων ασβεστίου). Αναστέλλει την εισροή ιόντων ασβεστίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης στα καρδιακά κύτταρα και στις λείες αγγειακές μυϊκές ίνες.

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται στην πρόκληση άμεσης χάλασης των λείων αγγειακών μυϊκών ινών. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η αμλοδιπίνη ανακουφίζει τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το συνολικό ισχαιμικό φορτίο με τις εξής δύο δράσεις:

1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηρίδια και συνεπώς μειώνει την ολική περιφερική αντίσταση (μεταφορτίο) έναντι της οποίας λειτουργεί η καρδιά. Καθώς ο καρδιακός ρυθμός παραμένει σταθερός, αυτή η ελάφρυνση του φορτίου της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και τις απαιτήσεις του σε οξυγόνο.

2) Επίσης, ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης περιλαμβάνει πιθανώς τη διάταση των κύριων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριολίων, τόσο στις φυσιολογικές όσο και στις ισχαιμικές περιοχές του μυοκαρδίου. Αυτή η διάταση αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (στηθάγχη του Prinzmetal ή παραλλαγή της).

Σε ασθενείς με υπέρταση, η χορήγηση της δόσης μια φορά την ημέρα επιτυγχάνει κλινικώς σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Λόγω της βραδείας έναρξης της δράσης του φαρμάκου, η πρόκληση οξείας υπότασης δεν αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετιστεί με ανεπιθύμητες μεταβολικές επιδράσεις ή αλλαγές στα λιπίδια του πλάσματος και είναι κατάλληλη προς χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μια μακροχρόνια μελέτη της αμλοδιπίνης ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (PRAISE-2), σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III και IV κατά NYHA χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα ενδεικτικά υποκείμενης ισχαιμικής νόσου, οι οποίοι ελάμβαναν σταθερές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Στον ίδιο πληθυσμό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος.

Μελέτη χορήγησης θεραπείας πρόληψης καρδιακής προσβολής (ALLHAT)

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, επονομαζόμενη ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), για σύγκριση των νεότερων θεραπευτικών αγωγών: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας ΜΕΑ) ως θεραπείες πρώτης γραμμής έναντι θεραπείας με το θειαζιδικό διουρητικό χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ ημέρα, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά, 33.357 υπερτασικοί ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση επί μέσο διάστημα 4,9 ετών. Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου (CHD) εκ των εξής: προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (> 6 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη) ή τεκμηριωμένη ύπαρξη άλλης μορφής αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτης τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας διαγνωσμένη με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς (20,9%), κάπνισμα (21,9%).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο συνδυασμός θανατηφόρων επεισοδίων στεφανιαίας νόσου και μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (μέρος ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αμλοδιπίνης έναντι της ομάδας της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 268 παιδιά ηλικίας 6-17 ετών με δευτεροπαθή κατά κύριο λόγο υπέρταση, η σύγκριση δόσεων αμλοδιπίνης των 2,5mg και των 5,0mg με εικονικό φάρμακο έδειξε ότι και οι δύο δόσεις μείωσαν τη Συστολική Αρτηριακή Πίεση σημαντικά περισσότερο από ό,τι το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της αμλοδιπίνης στην αύξηση, την εφηβεία και τη γενική ανάπτυξη δεν έχουν μελετηθεί. Επίσης, η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης ως θεραπεία κατά την παιδική ηλικία στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας κατά την ενήλικη ζωή δεν έχει τεκμηριωθεί.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ραμπρίλη

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγησή της από το στόμα, η ραμπρίλη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σύστημα: η μέγιστη συγκέντρωση της ραμπρίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός μιας ώρας. Βάσει της ανάκτησής της στα ούρα, ο βαθμός απορρόφησής της είναι τουλάχιστον 56 % και δεν επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό. Η βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη της, της ραμπριλάτης, μετά τη χορήγηση 2,5 mg και 5 mg ραμπρίλης από το στόμα είναι 45%. Η μέγιστη συγκέντρωση ραμπριλάτης, του μόνου ενεργού μεταβολίτη της ραμπρίλης, επιτυγχάνεται 2-4 ώρες μετά τη λήψη της ραμπρίλης. Με τις συνήθεις δόσεις της ραμπρίλης, οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης ραμπριλάτης στο πλάσμα μετά από λήψη μίας ημερήσιας δόσης επιτυγχάνονται κατά την τέταρτη περίπου ημέρα της θεραπείας.

Κατανομή

Η πρόσδεση της ραμπρίλης στις πρωτεΐνες του ορού είναι περίπου 73 % και της ραμπριλάτης είναι περίπου 56 %.

Βιομετατροπή

Η ραμπρίλη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως σε ραμπριλάτη, σε εστέρα δικετοπιπεραζίνης, σε δικετοπιπεραζινικό οξύ και στα γλυκουρονίδια της ραμπρίλης και της ραμπριλάτης.

Αποβολή

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κατά κύριο λόγο νεφρική. Οι συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης στο πλάσμα μειώνονται με πολυφασικό τρόπο. Λόγω του ισχυρού, κεκορεσμένου δεσμού που σχηματίζει με το ΜΕΑ και του αργού αποχωρισμού της από το ένζυμο, η ραμιπριλάτη επιδεικνύει παρατεταμένη φάση τελικής αποβολής σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις της στο πλάσμα. Μετά από πολλαπλές εφάπαξ ημερήσιες δόσεις ραμιπριλίας, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της ραμιπριλάτης είναι 13-17 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 του ενζύμου να σχηματίζει κεκορεσμένο δεσμό με τη ραμιπριλάτη.

Η εφάπαξ δόση ραμιπριλίας από το στόμα δίνει μη ανιχνεύσιμο επίπεδο της ραμιπριλίας και του μεταβολίτη της στο μητρικό γάλα. Εντούτοις, το αποτέλεσμα των πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστό.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση της ραμιπριλάτης μειώνεται σε ασθενείς με διαταραχές νεφρικής λειτουργίας και η νεφρική κάθαρση της ραμιπριλάτης σχετίζεται αναλογικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης στο πλάσμα, που μειώνονται βραδύτερα από ό,τι στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, ο μεταβολισμός της ραμιπριλίας σε ραμιπριλάτη καθυστερεί λόγω της μειωμένης δράσης των ηπατικών εστερασών και τα επίπεδα της ραμιπριλίας στο πλάσμα αυξάνονται. Ωστόσο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης σ' αυτούς τους ασθενείς, δεν διαφέρουν από εκείνες που παρατηρούνται στους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαλουχία

Εφάπαξ δόση των 10mg ραμιπριλίας από το στόμα έδωσε μη ανιχνεύσιμο επίπεδο στο μητρικό γάλα. Εντούτοις, το αποτέλεσμα των πολλαπλών δόσεων δεν είναι γνωστό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ραμιπριλίας μελετήθηκε σε 30 υπερτασικούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2-16 ετών και βάρους ≥ 10 kg. Μετά από χορήγηση δόσεων των 0,05 έως 0,2 mg/kg, η ραμιπριλή μεταβολίστηκε γρήγορα και εκτεταμένα σε ραμιπριλάτη. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν εντός 2-3 ωρών.

Η κάθαρση της ραμιπριλάτης συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με τον αλγόριθμο του σωματικού βάρους ($p < 0,01$) καθώς και με τη δόση ($p < 0,001$). Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής αυξήθηκαν με την αύξηση της ηλικίας των παιδιών σε κάθε δοσολογική ομάδα. Η δόση των 0,05 mg/kg στα παιδιά πέτυχε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με εκείνα των ενηλίκων που έλαβαν θεραπεία με ραμιπριλή των 5 mg. Η δόση των 0,2 mg/kg στα παιδιά οδήγησε σε επίπεδα έκθεσης υψηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 10 mg την ημέρα στους ενήλικες.

Αμλοδιπίνη

Απορρόφηση, κατανομή, πρόσδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος: Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά και οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα επιτυγχάνονται σε διάστημα μεταξύ 6 και 12 ωρών. Έχει εκτιμηθεί ότι η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου το 97,5% της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης προσδένεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Βιομετασχηματισμός/αποβολή

Η τελική ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί τη χορήγηση της δόσης μία φορά την ημέρα. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στους ανενεργούς μεταβολίτες της στο ήπαρ, ενώ το 10% της μητρικής ένωσης και το 60% των μεταβολιτών της απεκκρίνεται στα ούρα.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση αμλοδιπίνης, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

Χρήση στους ηλικιωμένους

Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος στους ηλικιωμένους και στους νεότερους ασθενείς. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η AUC και η ημιπερίοδος αποβολής της στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και της ημιπερίοδου αποβολής στους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες στην υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα.

Χρήση σε παιδιά

Πραγματοποιήθηκε φαρμακοκινητική (ΦΚ) μελέτη πληθυσμού σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας από 1 έως 17 ετών (34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών), τα οποία ελάμβαναν δόσεις αμλοδιπίνης από 1,25 έως 20 mg είτε μία φορά είτε δύο φορές την ημέρα. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών και σε εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών η κάθαρση της χορηγούμενης από το στόμα δόσης (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 L/ώρα αντίστοιχα στα αρσενικού γένους παιδιά και 16,4 και 21,3 L/ώρα αντίστοιχα στα θηλυκού γένους παιδιά. Μεγάλη μεταβλητότητα στην έκθεση παρατηρήθηκε μεταξύ των ατόμων. Τα δεδομένα που έχουν αναφερθεί για παιδιά κάτω των 6 ετών είναι περιορισμένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σχετικά με τη ραμιπρίλη

Έχει αποδειχτεί ότι η χορήγηση της ραμιπρίλης από το στόμα δεν παρουσιάζει οξεία τοξικότητα σε τρωκτικά και σκύλους. Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με χρόνια χορήγηση από το στόμα σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Και στα 3 είδη έχουν βρεθεί ενδείξεις μεταβολών στις τιμές των ηλεκτρολυτών του πλάσματος και αλλαγών της αιματολογικής εικόνας. Ως έκφραση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ραμιπρίλης, επισημάνθηκε έντονη μεγέθυνση της παρασπειραματικής συσκευής στους σκύλους και τους πιθήκους με ημερήσιες δόσεις από 250 mg/kg βάρους σώματος και πάνω. Οι αρουραίοι, οι σκύλοι και οι πίθηκοι ανέχθηκαν τις ημερήσιες δόσεις των 2, 2,5 και 8 mg/kg σωματικού βάρους αντίστοιχα, χωρίς βλαβερά αποτελέσματα.

Οι τοξικολογικές μελέτες επίδρασης στην αναπαραγωγή στους αρουραίους, τα κουνέλια και τους πιθήκους δεν αποκάλυψαν τερατογόνες ιδιότητες. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε ούτε στους αρσενικούς ούτε στους θηλυκούς αρουραίους.

Η χορήγηση ραμιπρίλης σε θηλυκούς αρουραίους στη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας προκάλεσε μη αντιστρεπτή νεφρική βλάβη (διάταση νεφρικής πυέλου) στους απογόνους, με ημερήσιες δόσεις των 50 mg/kg σωματικού βάρους ή μεγαλύτερες.

Εκτεταμένες μελέτες μεταλλαξιογένεσης όπου χρησιμοποιήθηκαν διάφορα συστήματα δοκιμών δεν έδειξαν ότι η ραμιπρίλη έχει μεταλλαξιογόνες ή γονοτοξικές ιδιότητες.

Μη αντιστρεπτή νεφρική βλάβη παρατηρήθηκε σε πολύ νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση ραμιπρίλης.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες της αναπαραγωγής σε αρουραίους και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερων από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο βάσει mg/kg, έδειξαν καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση των νεογνών.

Διαταραχές γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (αρσενικοί επί 64 ημέρες και θηλυκοί επί 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις έως και 10 mg/kg/ημέρα (8πλάσια* της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο, που είναι 10 mg βάσει mg/m²).

Σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους, όπου οι αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν βεσυλική αμλοδιπίνη επί 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με τη δόση για τον άνθρωπο βάσει mg/kg, βρέθηκε μειωμένη θυλακιοτρόπος ορμόνη και τεστοστερόνη στο πλάσμα και παρατηρήθηκαν μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό των ώριμων σπερματιδίων και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρξαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια, όταν δόθηκε στη διαίτά τους αμλοδιπίνη επί δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις υπολογισμένες να αντιστοιχούν σε δόσεις των 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς παρόμοια και για τους αρουραίους διπλάσια* της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, όχι όμως και για τους αρουραίους.

Οι μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου είτε σε γονιδιακό είτε σε χρωμοσωμικό επίπεδο.

*Με βάση ασθενείς βάρους 50 kg

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
όξινο φωσφορικό Ασβέστιο, άνυδρο,
Αμυλο αραβοσίτου, προζελατινοποιημένο
Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α)
Νάτριο, στεατυλοφομαρικό

Περίβλημα καψακίου (5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg)

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ζελατίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία, ώστε να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία τύπου blister από PA/Αλουμίνιο/PVC/Αλουμίνιο.
Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 30.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

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

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main, Γερμανία
Tel : +49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tamayra 5 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: 37317
Tamayra 10 mg/5 mg καψάκιο σκληρό: 37318

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απρίλιος 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2022