ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triacor (5+5) mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg φελοδιπίνης και 5 mg ραμιπρίλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:
Κάθε δισκίο περιέχει 51,5 mg λακτόζης άνυδρης.
Κάθε δισκίο περιέχει 5,00 mg υδροξυστεατικής πολυαιθυλενογλυκόλης (πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογωνομένο)

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τα δισκία Triacor (5+5) mg είναι στρογγυλά (με διάμετρο περίπου 9 mm), καστανοκόκκινα, αμφίκυρτα και φέρουν χαραγμένα τα στοιχεία $\frac{\text{H}}{\text{OE}}$ στη μια πλευρά και την ένδειξη 5 στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπευτική αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ο σταθερός συνδυασμός Triacor ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με τη φελοδιπίνη ή τη ραμιπρίλη ως μονοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Χρήση σε ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ατόμων:
Ένα δισκίο Triacor (5+5) mg μια φορά ημερησίως το οποίο είναι και η μέγιστη χορηγούμενη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας:
Βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4.

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με διουρητικά:
Βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4.

Συνιστάται η εξατομικευμένη ρύθμιση της δόσης με κάθε συστατικό και όταν είναι κλινικά ενδεδειγμένο μπορεί να εξεταστεί η άμεση αλλαγή από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός:
Το Triacor δε συνιστάται για χρήση στα παιδιά λόγω έλλειψης δεδομένων.

Τρόπος χορήγησης
Τα δισκία Triacor πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με επαρκή ποσότητα υγρού. Τα δισκία δεν πρέπει να κόβονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται.

Τα δισκία μπορεί να λαμβάνονται χωρίς τροφή ή μετά από ένα ελαφρύ γεύμα, φτωχό σε λίπη ή υδατάνθρακες.

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη φελοδιπίνη (ή σε άλλες διϋδροπυριδίνες), τη ραμιπρίλη, άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- ιστορικό αγγειοοιδήματος.
- Συγχορήγηση με θεραπεία σακουβιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
- ασταθείς αιμοδυναμικές καταστάσεις: καρδιαγγειακό shock, καρδιακή ανεπάρκεια μη υποβληθείσα σε θεραπεία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- αιμοδυναμικά σημαντική καρδιακή βαλβιδική απόφραξη.
- δυναμική απόφραξη της καρδιακής εκροής.
- κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.
- σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.
- σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min) και σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση.
- κύηση.
- γαλουχία.
- Η ταυτόχρονη χρήση του Triacor με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αγγειοοίδημα
Το *αγγειοοίδημα* που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής με κάποιο αναστολέα του ΜΕΑ απαιτεί άμεση διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Το αγγειοοίδημα μπορεί να προσβάλλει τη γλώσσα, την επιγλωττίδα ή το λάρυγγα (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) και σε τέτοια περίπτωση επιβάλλεται η λήψη άμεσων μέτρων αντιμετώπισης.

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλιών, της γλώσσας, της επιγλωττίδας ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή η οποία θα περιλαμβάνει αλλά χωρίς αναγκαστικά να περιορίζεται σε άμεση υποδόρια χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης σε αναλογία 1:1000 (0,3-0,5 ml) ή σε βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης 1 mg/ml (προσοχή στις οδηγίες αραίωσης) και με έλεγχο του ΗΚΓγραφήματος και της αρτηριακής πίεσης.
Ο ασθενής πρέπει να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο και να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12-24 ώρες και να μη δοθεί εξιτήριο πριν υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα.

Αγγειοοίδημα εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο)· σε ορισμένες περιπτώσεις δεν υπήρχε προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος του προσώπου, και τα επίπεδα της C1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες όπως αξονική τομογραφία ή υπέρηχο της κοιλιακής χώρας, ή στο χειρουργείο, και τα συμπτώματα του αγγειοοιδήματος του εντέρου υποχώρησαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το αγγειοοίδημα του εντέρου πρέπει να συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος.

Έχει αναφερθεί μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αγγειοοιδήματος σε ασθενείς της μαύρης φυλής που έλαβαν αναστολείς ΜΕΑ.

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).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)
Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ ή αλισκιρένης 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 ΙΙ ή αλισκιρένης 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 ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Νεφρική λειτουργία
Πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία των ασθενών ιδιαίτερα στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ. Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με ενεργοποιημένο το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 20-60 ml/min) και ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε αγωγή με διουρητικά: Για τη δοσολογία, βλ. τα αντίστοιχα μεμονωμένα συστατικά.

Παρακολούθηση Ηλεκτρολυτών: Υπερκαλιαιμία
Υπερκαλιαιμία έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης. Ασθενείς σε κίνδυνο για την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι εκείνοι με νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία (>70 ετών), μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, ή εκείνοι που χρησιμοποιούν άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ή άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το κάλιο (π.χ. ηπαρίνη, τριμεθοπρίμη και σε σταθερό συνδυασμό με σουλφαμεθοξαζόλη τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη)· ή με νόσο όπως αφυδάτωση, οξεία καρδιακή αντιστάθμιση, μεταβολική οξέωση. Εάν η συνδυαστική χρήση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, προτείνεται το κάλιο του ορού να παρακολουθείται τακτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση Ηλεκτρολυτών: Υπονατριαιμία
Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH) και επακόλουθη υπονατριαιμία έχουν παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με ραμιπρίλη.
Συνιστάται τα επίπεδα νατρίου ορού να παρακολουθούνται τακτικά στα ηλικιωμένα άτομα και στους ασθενείς σε κίνδυνο υπονατριαιμίας.

Πρωτεϊνουρία
Μπορεί να παρουσιαστεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε σχετικά υψηλές δόσεις αναστολέων του ΜΕΑ.

Νεφραγγειακή υπέρταση/στένωση της νεφρικής αρτηρίας
Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για σοβαρή υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια όταν ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση και προϋπάρχουσα αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού τεθούν σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Η απώλεια της

νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί με ήπιες μόνο μεταβολές της κρεατινίνης του πλάσματος ακόμη και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση του Triacor σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση του νεφρού.

Ηπατική ανεπάρκεια
Σε σπάνιες περιπτώσεις οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο, το οποίο ξεκινάει με χολοστατικό ίκτερο και προοδευτικά καταλήγει σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (ενίοτε) σε θάνατο. Ο μηχανισμός του συνδρόμου αυτού δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και παρουσιάζουν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόψουν τη λήψη του αναστολέα του ΜΕΑ και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

Ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια:
Για τη δοσολογία, βλ. τα αντίστοιχα μεμονωμένα συστατικά.

Χειρουργική επέμβαση/Αναισθησία
Υπόταση μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναισθητικούς παράγοντες που είναι γνωστό ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί υπόταση μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Στένωση της αορτής/Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια
Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές της πλήρωσης ή εξώθησης της αριστερής κοιλίας με αιμοδυναμικές επιπτώσεις (π.χ. στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική καρδιομυοπάθεια). Η αρχική φάση της θεραπείας απαιτεί ειδική ιατρική επιτήρηση.

Συμπτωματική υπόταση
Σε ορισμένους ασθενείς, μπορεί να παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση μετά την αρχική δόση, κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια) που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης, σε υπονατριαιμία ή σε μειωμένη νεφρική λειτουργία. Επομένως, το Triacor θα πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς τους ασθενείς μόνον μετά από ειδικές εξετάσεις και μετά από εξατομίκευση της δόσης των μεμονωμένων συστατικών. Το Triacor πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με σταθεροποιημένη κατάσταση του κυκλοφορικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εκδηλωθεί υπόταση ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένο όγκο αίματος λόγω θεραπείας με διουρητικά, περιορισμένης πρόσληψης άλατος, διάρροιας ή εμέτων.

Ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο λόγω κάποιας ανεπιθύμητα υπερβολικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική ανεπάρκεια ή ανεπάρκεια των στεφανιαίων) θα πρέπει να λαμβάνουν ραμιπρίλη και φελοδιπίνη σε ελεύθερο συνδυασμό. Σε περίπτωση που επιτευχθεί ικανοποιητικός και σταθερός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με τις καθορισμένες δόσεις ραμιπρίλης και φελοδιπίνης που περιέχονται στο Triacor, τότε ο ασθενής μπορεί να μεταταχθεί σε θεραπεία με το σταθερό συνδυασμό.
Σε ορισμένες περιπτώσεις η φελοδιπίνη δυνατόν να προκαλέσει υπόταση με ταχυκαρδία, που μπορεί να επιδεινώσει τη στηθάγχη.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία
Το Triacor δυνατόν να προκαλέσει ακοκκιοκυτταραιμία και ουδετεροπενία. Οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις εμφανίστηκαν και με τους άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, σπάνια σε μη επιπλεγμένους ασθενείς αλλά συχνότερα σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληροδερμία) και σε ασθενείς σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Σε ασθενείς με νόσο του κολλαγόνου θα πρέπει να παρακολουθείται ο αριθμός των λευκοκυττάρων και ειδικότερα αν η νόσος συνοδεύεται από νεφρική δυσλειτουργία. Η ουδετεροπενία και η ακοκκιοκυτταραιμία είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της

αγωγής με Triacor παρουσιαστούν συμπτώματα όπως πυρετός, διόγκωση των λεμφαδένων και/ή φλεγμονή στο φάρυγγα θα πρέπει να ενημερωθεί ο θεράπων ιατρός και να γίνει άμεσος αιματολογικός έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων.

Βήχας
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να παρουσιαστεί ξηρός βήχας, ο οποίος υποχωρεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ και αντιδιαβητικά
Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ και αντιδιαβητικά (ινσουλίνη και από στόματος αντιδιαβητικά) μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση της υπογλυκαιμικής δράσης με κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Αυτή η δράση μπορεί να είναι περισσότερο έκδηλη κατά την έναρξη της θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η φελοδιπίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Συνεπώς ο συνδυασμός με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται. Για τον ίδιο λόγο πρέπει να αποφεύγεται και η ταυτόχρονη λήψη χυμού γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Λίθιο
Ο συνδυασμός λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αφαίρεση LDL
Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και εξωσωματικών θεραπειών, οι οποίες οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες πρέπει να αποφεύγεται, επειδή αυτό είναι δυνατόν να προκαλέσει σοβαρές αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Σε αυτού του είδους τις εξωσωματικές θεραπείες περιλαμβάνονται η διύλιση ή αιμοδιήθηση με συγκεκριμένες μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας (π.χ. μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και η αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) με θειική δεξτράνη.

Θεραπεία απευαισθητοποίησης
Όπως και με τους άλλους αναστολείς ΜΕΑ είναι αυξημένη η πιθανότητα εμφάνισης και η βαρύτητα αναφυλακτικών και αναφυλακτοειδών αντιδράσεων στην τοξίνη των εντόμων (π.χ. μελισσών και σφηκών).

Εγκυμοσύνη
Οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικές αντιϋπερτασικές θεραπευτικές αγωγές, οι οποίες έχουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση στην εγκυμοσύνη. Όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη, η θεραπευτική αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν είναι κατάλληλο, πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Φυλετικές διαφορές
Όπως και άλλοι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ραμιπρίλη είναι εμφανώς λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς της μαύρης φυλής απ' ότι σε ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισης καταστάσεων χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον υπερτασικό πληθυσμό της φυλής αυτής.

Παιδιά, ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min και ασθενείς υπό αιμοδιύλιση
Δεν υπάρχει εμπειρία. Το Triacor δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Διόγκωση των Ούλων
Ήπια διόγκωση των ούλων έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φελοδιπίνη με έκδηλη ουλίτιδα/περιοδοντίτιδα. Η διόγκωση μπορεί να αποφευχθεί ή να αναστραφεί με προσεκτική υγιεινή των οδόντων.

Λακτόζη

Το προϊόν αυτό περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομούμενα προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Υδροξυστεατική πολυαιθυλενογλυκόλη
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει υδροξυστεατική πολυαιθυλενογλυκόλη (πολυοξυλιωμένο κικέλαιο υδρογωνομένο). Μπορεί να προκαλέσει στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Περιεκτικότητα σε νάτριο
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol 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 ΙΙ ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμήτων 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 αντενδείκνυνται

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν ενδείκνυται καθώς αυξάνει τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος (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 Triacor.

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Η φελοδιπίνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4. Τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επάγουν ή αναστέλλουν το CYP3A4 έχουν μεγάλη επίδραση στις συγκεντρώσεις της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

Στα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν το μεταβολισμό της φελοδιπίνης μέσω επαγωγής του κυτοχρώματος Ρ450 3Α4 περιλαμβάνονται η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη, η ριφαμπικίνη, καθώς και το βότανο St. John (*Hypericum perforatum/ υπερικό βαλσαμόχορτο*). Κατά τη συγχορήγηση της φελοδιπίνης με καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, η AUC μειώθηκε κατά 93% και η C_{max} κατά 82%. Παρόμοια επίδραση αναμένεται και με το βότανο St. John. Ο συνδυασμός με επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται.

Στους ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος Ρ450 3Α4 περιλαμβάνονται τα αζολικά αντιμυκητιασικά, τα αντιβιοτικά της κατηγορίας των μακρολιδίων, η τελιθρομυκίνη και οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης. Κατά τη συγχορήγηση της φελοδιπίνης με ιτρακοναζόλη, η C_{max} οκταπλασιάστηκε και η AUC εξαπλασιάστηκε. Κατά τη συγχορήγηση της φελοδιπίνης με ερυθρομυκίνη, η C_{max} και η AUC αυξήθηκαν κατά 2,5 φορές περίπου.
Ο συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το κυτόχρωμα Ρ4503Α4. Η συγχορήγηση της φελοδιπίνης με χυμό γκρέιπφρουτ διπλασίασε περίπου τη C_{max} και την AUC της φελοδιπίνης. Ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται.

Συνιστάται προσοχή με την ταυτόχρονη χρήση

Λίθιο

Η απέκκριση λιθίου μπορεί να μειωθεί κατά τη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε δηλητηρίαση από λίθιο. Επομένως, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα λιθίου.

Αντιυπερτασικοί παράγοντες και άλλες ουσίες με υποτασική δράση (π.χ. νιτρώδη, αντιψυχωσικά, ναρκωτικά, αναισθητικά)
Αναμένεται ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης του Triacor.

Αλλοπουρινόλη, ανοσοκατασταλτικά, κορτικοστεροειδή, προκαϊναμίδη, κυτταροστατικά και άλλες ουσίες *που μπορεί να αλλοιώσουν την αιματολογική εικόνα*
Αυξημένη πιθανότητα αιματολογικών αντιδράσεων.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)
Θα πρέπει να αναμένεται μείωση της δράσης της ραμιπρίλης. Επιπλέον, ταυτόχρονη θεραπεία φαρμακευτικών προϊόντων αυτής της κατηγορίας με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και σε αύξηση του καλίου του ορού.

Συμπαθητικομιμητικά τύπου βαζοπρεσσίνης
Αυτά μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση του Triacor. Συνιστάται ιδιαίτερα στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Αναστολείς mTOR ή βιλνταγλιπτίνη:
Αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος είναι πιθανός σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα όπως αναστολείς του mTOR (π.χ. τεμσιρόλιμους, 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 αγγειοοιδήματος με τη συγχορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ μαζί με αναστολέα της νεπριλυσίνης (NEP) όπως είναι η ρασεκαδοτρίλη (βλέπε παράγραφο 4.4)

Σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη
Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με σακουβιτρίλη/βαλσαρτάνη δεν ενδείκνυται καθώς αυτό αυξάνει τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος

Ινσουλίνες, μετφορμίνη, σουλφονυλουρίες
Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ και αντιδιαβητικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσει έντονη υπογλυκαιμική δράση με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αυτή η δράση μπορεί να είναι περισσότερο έντονη κατά την έναρξη της αγωγής.

Θεοφυλλίνη
Ταυτόχρονη χορήγηση φελοδιπίνης και θεοφυλλίνης από στόματος μειώνει την απορρόφηση της θεοφυλλίνης περίπου κατά 20%. Η δράση αυτή είναι πιθανόν μικρής κλινικής σημασίας.

Τακρόλιμους
Η φελοδιπίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του τακρόλιμους. Όταν συγχορηγούνται πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο πλάσμα και πιθανόν να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους.

Φαρμακευτικά προϊόντα που προκαλούν υπερκαλιαιμία
Άλατα καλίου, ηπαρίνη, καλιοσυντηρητικά διουρητικά και άλλες δραστικές ουσίες που προκαλούν υπερκαλιαιμία (τριμεθοπρίμη και σε σταθερό συνδυασμό με σουλφαμεθοξαζόλη τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη). Ενδέχεται να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία, επομένως, απαιτείται στενή παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλάτι
Αυξημένη λήψη άλατος μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση του Triacor.

Οινόπνευμα

Αυξημένη αγγειοδιαστολή. Μπορεί να αυξηθεί η αντιυπερτασική δράση του Triacor.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το Triacor αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) κατά την κύηση.

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου μπορεί να αναστείλουν τις πρόωρες συσπάσεις της μήτρας στη διάρκεια του τοκετού. Δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι ο τοκετός παρατείνεται κατά την τελειόμηνη κύηση. Κίνδυνος υποξίας στο έμβρυο μπορεί να προκύψει στην περίπτωση που η μητέρα είναι υποτασική και μειωθεί η αιμάτωση της μήτρας λόγω επανακατανομής της αιματικής ροής μέσω περιφερικής αγγειοδιαστολής. Σε πειραματόζωα οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν προκαλέσει εμβρυοτοξική και/ή τερατογόνο δράση, ιδιαίτερα μάλιστα με τη μορφή σκελετικών δυσπλασιών των άκρων σε αρκετά είδη. Κατάλληλες και καλά ελεγχόμενες μελέτες με τη ραμιπρίλη κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους. Οι αναστολείς του ΜΕΑ διαπερνούν τον πλακούντα και μπορεί να οδηγήσουν σε βρεφική και νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα όταν χορηγούνται κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγιγνώσκεται εγκυμοσύνη, η θεραπευτική αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν είναι κατάλληλο, πρέπει να αρχίζει εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ / Ανταγωνιστή του Υποδοχέα Αγγειοτασίνης ΙΙ (AIIRA) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. επίσης παράγραφο 5.3). Εάν έχει προκύψει έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται έλεγχος με υπέρηχο της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός
Στα ζώα, η ραμιπρίλη απεκκρίνεται στο γάλα. Καμιά πληροφορία δεν είναι διαθέσιμη για το εάν η ραμιπρίλη απεκκρίνεται ή όχι στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η φελοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με Triacor (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αντρική και θηλυκή γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. συμπτώματα που οφείλονται στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως η ζάλη) μπορεί να συνοδεύονται από μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης της προσοχής και αντίδρασης. Αυτό μπορεί να αποτελεί κίνδυνο σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές, π.χ. κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται στους πίνακες αυτής της παραγράφου είναι:
πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100, < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000, < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά την θεραπεία με φελοδιπίνη:

Συχνότητα/ Οργανικό σύστημα	**Πολύ συχνές**	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης					Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές				Ανικανότητα/ Σεξουαλική δυσλειτουργία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Ζάλη, παραισθησία	Συγκοπή	
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών		
Αγγειακές διαταραχές		Έξαψη	Υπόταση		Λευκοκυτταροκλα-στική αγγειίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού			Ναυτία, κοιλιακό άλγος	Έμετος	Υπερπλασία των ούλων, ουλίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Αρθραλγία, μυαλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					Πολυουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα		Κόπωση		Πυρετός

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά την αγωγή με ραμιπρίλη:

Συχνότητα/ Οργανικό σύστημα	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη Γνωστές**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ηωσινοφιλία	Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας ή της ακοκκιοκυτταραιμίας), μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		Καταστολή του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					Αναφυλακτικές ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξημένο κάλιο ορού	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη			Μειωμένο νάτριο ορού
Ψυχιατρικές διαταραχές		Καταθλιπτική διάθεση, άγχος, νευρικότητα, ανησυχία, διαταραχές του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας	Κατάσταση σύγχυσης		Διαταραχή στην προσοχή

Συχνότητα/ Οργανικό σύστημα	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη Γνωστές**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλ-γία, ζάλη	Ίλιγγος, παραισθησία, αγευσία, δυσγευσία	Τρόμος, διαταραχές της ισορροπίας		Εγκεφαλική ισχαιμία συμπεριλαμ-βανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, αίσθηση καύσου, παροσμία
Οφθαλμικές διαταραχές		Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβα-νομένης της θαμπής όρασης	Επιπεφυκίτιδα		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Διαταραχές της ακοής, εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές		Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβα-νομένης της στηθάγχης ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό οίδημα			
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση, μειωμένη ορθοστατι-κή αρτηριακή πίεση, συγκοπή	Έξαψη	Στένωση των αγγείων, υπο-αιμάτωση, αγγειίτιδα		Φαινόμενο Raynaud

Συχνότητα/ Οργανικό σύστημα	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη Γνωστές**
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Μη παραγωγικός ερεθιστικός βήχας, βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, δύσπνοια	Βρογχόσπασμος συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του άσθματος, ρινική συμφόρηση			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερική φλεγμονή**,** διαταραχές της πέψης, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία, έμετος	Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις θανατηφόρου έκβασης έχουν αναφερθεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις με τους αναστολείς του ΜΕΑ), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, αγγειοοίδημα του λεπτού εντέρου, άλγος άνω κοιλιακής χώρας συμπεριλαμβανομένης της γαστρίτιδας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Γλωσσίτιδα		Αφθώδης στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξήσεις των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στον ορό και/ή της συνδεδεμένης χολερυθρίνης	Χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη		Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει κατ' εξαίρεση)

Συχνότητα/ Οργανικό σύστημα	**Συχνές**	**Όχι συχνές**	**Σπάνιες**	**Πολύ σπάνιες**	**Μη Γνωστές**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ειδικά κηλιδοβλατιδώδες	Αγγειοοίδημα· σε εξαιρετικές περιπτώσεις η απόφραξη των αεραγωγών ως αποτέλεσμα του αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση· κνησμός, υπερίδρωση	Αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, ψωρίαση επιδεινωθείσα, δερματίτιδα ψωριασικού τύπου, πεμφιγοειδές ή λειχηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, αλωπεκία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	Αρθραλγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένη κρεατινίνη αίματος			
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος					Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Συχνότητα/ Οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη Γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγι-κού συστήματος και του μαστού		Παροδική αδυναμία στύσης, μειωμένη γενετήσια ορμή (libido)			Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Θωρακικό άλγος, κόπωση	Πυρεξία	Εξασθένιση		

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα
Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή με σημαντική υπόταση, βραδυκαρδία, shock, διαταραχές των ηλεκτρολυτών και νεφρική ανεπάρκεια.

Αντιμετώπιση
Πρώτη ενέργεια αποτοξίνωσης είναι, για παράδειγμα, η πλύση στομάχου, η χορήγηση προσροφητικών ουσιών και/ή θειικού νατρίου (εφόσον είναι δυνατό κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 λεπτών). Σε περίπτωση υπότασης, η χορήγηση α_1-αδρενεργικών συμπαθητικομιμητικών και αγγειοτασίνης II θα πρέπει να εξετάζεται παράλληλα με τη χορήγηση υποκατάστατων άλατος και όγκου. Η βραδυκαρδία ή οι έντονες πνευμονογαστρικές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της πρόκλησης διούρησης, της αλλαγής του pH των ούρων, της αιμοδιήθησης ή της διύλισης, στην επιτάχυνση της αποβολής της ραμιπρίλης ή ραμιπριλάτης. Αν παρ' όλα αυτά συνιστάται διύλιση ή αιμοδιήθηση, βλέπε επίσης την παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιυπερτασικά φάρμακα, κωδικός ATC: C09B B05.

Τόσο ο ανταγωνιστής ασβεστίου φελοδιπίνη όσο και ο αναστολέας του ΜΕΑ ραμιπρίλη μειώνουν την αρτηριακή πίεση με διαστολή των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου προκαλούν διαστολή των αρτηριών, ενώ οι αναστολείς του ΜΕΑ διαστέλλουν και το αρτηριακό και το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Η αγγειοδιαστολή και επομένως η μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης. Η αναστολή του ΜΕΑ έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοτασίνης ΙΙ του πλάσματος.

Η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης μιας άπαξ δόσης Triacor γίνεται μετά από 1 με 2 ώρες. Η μέγιστη αντιυπερτασική δράση επιτυγχάνεται εντός 2 έως 4 εβδομάδων και διατηρείται κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου δοσολογικού διαστήματος. Δεδομένα νοσηρότητας και θνησιμότητας δεν είναι διαθέσιμα.

Η *φελοδιπίνη* είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής ασβεστίου, ο οποίος ελαττώνει την αρτηριακή πίεση μέσω της μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων που επιτυγχάνεται με απευθείας διασταλτική δράση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Λόγω της εκλεκτικότητάς της στα λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριδίων, η χορήγηση φελοδιπίνης, σε θεραπευτικές δόσεις, δεν έχει καμιά άμεση δράση στη συσταλτικότητα ή την αγωγιμότητα της καρδιάς. Οι νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται με τη φελοδιπίνη. Ο φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης δεν επηρεάζεται. Σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μπορεί να αυξηθεί. Η φελοδιπίνη ασκεί ήπια νατριουρητική/διουρητική δράση και δεν παρατηρείται κατακράτηση υγρών.

Η *ραμιπρίλη* είναι ένα προφάρμακο το οποίο υδρολύεται στον ενεργό μεταβολίτη, τη ραμιπριλάτη, ένα δραστικό και μακράς δράσης αναστολέα του ΜΕΑ (μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης). Στο πλάσμα και τους ιστούς, ο αναστολέας του ΜΕΑ καταλύει την ενζυματική μετατροπή της αγγειοτασίνης Ι στον αγγειοσυσπαστικό παράγοντα αγγειοτασίνη ΙΙ και επίσης τη διάσπαση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Η αγγειοδιαστολή που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ συντελεί στη μείωση του προφορτίου και του μεταφορτίου. Εφόσον η αγγειοτασίνη ΙΙ διεγείρει επίσης την απελευθέρωση της αλδοστερόνης, η ραμιπριλάτη προκαλεί μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης. Η ραμιπρίλη προκαλεί μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, χωρίς σημαντικές μεταβολές στη νεφρική ροή του πλάσματος ή το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε υπερτασικούς ασθενείς, η ραμιπρίλη οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέσηχωρίς αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

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 ΙΙ.
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 ΙΙ.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ 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 ΙΙ 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 συμβάμματα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάμματα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά των δραστικών ουσιών

Φελοδιπίνη ER (μορφή βραδείας αποδέσμευσης):
Η βιοδιαθεσιμότητα είναι κατά προσέγγιση 15% και δεν επηρεάζεται από ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 3 έως 5 ώρες. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μεγαλύτερη από 99%. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 10 l/kg. Η ημιπερίοδος ζωής της φελοδιπίνης κατά τη φάση απέκκρισης είναι κατά προσέγγιση 25 ώρες και η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 5 ημέρες. Δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος συσσώρευσης κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Η μέση κάθαρση είναι περίπου 1200 ml/min. Η μείωση της κάθαρσης σε ηλικιωμένα άτομα οδηγεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η ηλικία μόνο μερικώς ερμηνεύει τη διακύμανση της συγκέντρωσης στο πλάσμα που παρατηρείται από άτομο σε άτομο.

Η φελοδιπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και όλοι οι μεταβολίτες που ταυτοποιήθηκαν στερούνται αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων. Κατά προσέγγιση το 70% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τη μορφή μεταβολιτών στα ούρα και περίπου το 10% με τα κόπρανα. Ποσοστό λιγότερο από 0,5% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Η επιβαρυμένη νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζει τη συγκέντρωση της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

Ραμιπρίλη:
Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ραμιπριλάτης υπολογίζονται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ραμιπρίλης. Η ραμιπρίλη μεταβολίζεται στο ήπαρ και εκτός από το δραστικό μεταβολίτη ραμιπριλάτη, έχουν επίσης ταυτοποιηθεί φαρμακολογικά ανενεργοί μεταβολίτες. Ο σχηματισμός της δραστικής ραμιπριλάτης μπορεί να περιορίζεται σε ασθενείς με βεβαρυμένη ηπατική λειτουργία. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κατά κύριο λόγο μέσω των νεφρών. Η βιοδιαθεσιμότητα της ραμιπριλάτης είναι κατά προσέγγιση 28% μετά από χορήγηση ραμιπρίλης από του στόματος. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 2,5 mg ραμιπρίλης, περίπου το 53% της δόσης μετατρέπεται σε ραμιπριλάτη. Η μέγιστη συγκέντρωση ραμιπριλάτης στον ορό επιτυγχάνεται μετά από 2 έως 4 ώρες. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζονται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής. Η σύνδεση της ραμιπριλάτης με τις πρωτεΐνες είναι περίπου 55%. Ο όγκος κατανομής είναι κατά προσέγγιση 500 λίτρα. Η ημιπερίοδος ζωής, κατά την οποία επιτυγχάνεται θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά από επαναλαμβανόμενες ημερήσιες δόσεις 5 έως 10 mg, είναι 13 έως 17 ώρες. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 4 ημέρες κατά προσέγγιση. Η νεφρική κάθαρση είναι 70 - 100 ml/min και η ολική κάθαρση είναι περίπου 380 ml/min. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία καθυστερεί την απέκκριση της ραμιπριλάτης και η αποβολή της μέσω των ούρων μειώνεται.

Χαρακτηριστικά του συνδυασμού των δύο φαρμάκων
Στο Triacor η φαρμακοκινητική της ραμιπρίλης, της ραμιπριλάτης και της φελοδιπίνης δεν είναι ουσιαστικά αλλαγμένη συγκρινόμενη με τα δισκία της φελοδιπίνης ER και τα δισκία της ραμιπρίλης, ξεχωριστά. Η φελοδιπίνη δεν επηρεάζει την αναστολή του ΜΕΑ που προκαλείται από τη ραμιπριλάτη. Τα δισκία του σταθερού συνδυασμού θεωρούνται επομένως ως βιοϊσοδύναμα με τον ελεύθερο συνδυασμό των δύο ουσιών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις του συνδυασμού σε αρουραίους και πιθήκους από τις οποίες όμως δεν εμφανίστηκε συνεργική δράση.

Από τα μη-κλινικά στοιχεία για τη φελοδιπίνη και τη ραμιπρίλη δεν προέκυψε κάποιος ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο που να βασίζεται σε συμβατικές μελέτες ως προς την πιθανότητα γενοτοξικότητας και καρκινογένεσης.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Φελοδιπίνη: Σε έρευνες της γονιμότητας και της γενικής αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση της διάρκειας του τοκετού που είχε ως αποτέλεσμα δυσκολίες στον τοκετό/αύξηση των εμβρυϊκών θανάτων και πρώιμους θανάτους μετά τη γέννηση. Μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε κουνέλια έδειξαν δοσοεξαρτώμενη αναστρέψιμη διόγκωση των μαστικών αδένων στη μητέρα και δοσοεξαρτώμενη δυσπλασία των δακτύλων στα έμβρυα.

Ραμιπρίλη: Μελέτες σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους δεν αποκάλυψαν ιδιότητες τερατογένεσης. Ημερήσιες δόσεις κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας σε αρουραίους προκάλεσαν μη αναστρέψιμη διόγκωση της νεφρικής πυέλου στους απογόνους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Cellulose microcrystalline
Hyprolose
Hypromellose
Iron oxides E172
Lactose anhydrous
Macrogol 6000
Macrogolglycerol hydroxystearate
Maize starch
Paraffin
Propyl gallate
Sodium aluminium silicate
Sodium stearyl fumarate
Titanium dioxide E 171

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 ^{o}C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC: 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα – Αθήνα
Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

78449/3-12-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Σεπτεμβρίου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Δεκεμβρίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27/03/2024