



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ  
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ  
Τηλέφωνο: 210-65072

**ΑΘΗΝΑ, 30-6-2009**  
**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 45959**

### ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **RAMIPRIL**

Έχοντας υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-167/14-5-2009. (Εφαρμογή της Απόφασης Ε(2009)1712/6-3-2009 της Επιτροπής των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων)

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **RAMIPRIL** ορίζεται ως εξής:

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο 1,25 mg  
Δισκίο 2,5 mg  
Δισκίο 5 mg

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της υπέρτασης.
- Πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων: μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε ασθενείς με:

- έκδηλη αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό στεφανιαίας καρδιακής νόσου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αγγειακής νόσου), ή
- διαβήτη με έναν τουλάχιστον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).
- Θεραπεία της νεφροπάθειας:
  - Αρχόμενη σπειραματική διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από την παρουσία της μικρολευκωματινουρίας.
  - Έκδηλη σπειραματική διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από την μακροπρωτεϊνουρία σε ασθενείς με τουλάχιστον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).
  - Έκδηλη σπειραματική μη διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από πρωτεϊνουρία  $\geq 3$  g/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.1).
- Θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.
- Δευτερεύουσα πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: μείωση της θνησιμότητας από την οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας όταν αρχίζει > 48 ώρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συνιστάται το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» να λαμβάνεται κάθε μέρα την ίδια ώρα της ημέρας. Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να λαμβάνεται πριν, μαζί ή μετά τα γεύματα, γιατί η λήψη τροφής δεν τροποποιεί την βιοδιαθεσιμότητά του. Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πρέπει να καταπίνεται με κάποιο υγρό. Δεν πρέπει να μασάται ή να συνθλίβεται.

##### Ενήλικες

##### Ασθενείς σε θεραπεία με διουρητικά

Υπόταση πιθανόν να παρουσιαστεί μετά την έναρξη της θεραπείας με «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»· αυτό είναι πιο πιθανό σε ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με διουρητικά. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή επειδή οι ασθενείς αυτοί πιθανόν να έχουν έλλειμμα όγκου και/ή ηλεκτρολυτών.

Εάν είναι δυνατόν, η θεραπεία με το διουρητικό θα πρέπει να διακοπεί 2 έως 3 ημέρες προτού αρχίσει η θεραπεία με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους δεν διακόπτεται η αγωγή με το διουρητικό, η θεραπεία με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» θα πρέπει να αρχίσει με μία δόση του 1,25 mg. Η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να παρακολουθούνται. Η επακόλουθη δοσολογία του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με την επιδιωκόμενη αρτηριακή πίεση.

##### Υπέρταση

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4) και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

##### Δόση έναρξης

Η θεραπεία με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» θα πρέπει να αρχίσει σταδιακά με μία αρχική συνιστώμενη δόση των 2,5 mg ημερησίως.

Οι ασθενείς με έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης πιθανόν να εμφανίσουν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά την αρχική δόση. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται μία δόση έναρξης του 1,25 mg και η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να είναι υπό ιατρική παρακολούθηση. (βλ. παράγραφο 4.4)

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η δόση μπορεί να διπλασιαστεί σε διάστημα δύο έως τεσσάρων εβδομάδων ώστε προοδευτικά να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση· η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» είναι 10 mg ημερησίως. Συνήθως η δόση χορηγείται μία φορά ημερησίως.

*Καρδιαγγειακή πρόληψη*

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η δόση πρέπει να αυξάνεται:

Συνιστάται να διπλασιάζεται η δόση μετά από μία ή δύο εβδομάδες και – μετά από ακόμα δύο έως τρεις εβδομάδες – να αυξάνεται μέχρι την επιδιωκόμενη δόση συντήρησης των 10 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μία φορά ημερησίως.

Βλέπε επίσης δοσολογία για ασθενείς που είναι σε θεραπεία με διουρητικά παραπάνω.

*Θεραπεία της νεφροπάθειας*

Σε ασθενείς με διαβήτη και μικρολευκωματινουρία:

Δόση έναρξης:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,25 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η δόση σταδιακά αυξάνεται με βάση την ανοχή του ασθενούς στη δραστική ουσία. Συνιστάται ο διπλασιασμός της ημερήσιας δόσης στα 2,5 mg μετά από δύο εβδομάδες και μετά στα 5 mg μετά από ακόμα δύο εβδομάδες.

Σε ασθενείς με διαβήτη και έναν τουλάχιστον καρδιαγγειακό κίνδυνο:

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 2,5 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Στη συνέχεια η δόση αυξάνεται με βάση την ανοχή του ασθενούς στη δραστική ουσία. Συνιστάται ο διπλασιασμός της ημερήσιας δόσης στα 5 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μετά από μία έως δύο εβδομάδες και μετά στα 10 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μετά από ακόμα δύο ή τρεις εβδομάδες. Η επιδιωκόμενη ημερήσια δόση είναι τα 10 mg.

Σε ασθενείς με μη διαβητική νεφροπάθεια όπως ορίζεται από μακροπρωτεϊνουρία  $\geq 3$  g/ημέρα.

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,25 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μία φορά ημερησίως.

Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Στη συνέχεια η δόση αυξάνεται με βάση την ανοχή του ασθενούς στη δραστική ουσία. Συνιστάται ο διπλασιασμός της ημερήσιας δόσης στα 2,5 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μετά από δύο εβδομάδες και μετά στα 5 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μετά από ακόμα δύο εβδομάδες.

*Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια*

Δόση έναρξης

Στους σταθεροποιημένους ασθενείς υπό θεραπεία με διουρητικά, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 1,25 mg ημερησίως.

#### Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πρέπει να τιτλοποιείται με το διπλασιασμό της δόσης κάθε μία έως δύο εβδομάδες με μέγιστη ημερήσια δόση τα 10 mg. Προτιμάται το δοσολογικό σχήμα με λήψη του φαρμάκου 2 φορές την ημέρα.

*Δευτερογενής πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και με καρδιακή ανεπάρκεια*

#### Δόση έναρξης

Με την πάροδο 48 ωρών από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε έναν κλινικά και αιμοδυναμικά σταθεροποιημένο ασθενή, η αρχική δόση είναι 2,5 mg δύο φορές ημερησίως για τρεις ημέρες. Εάν η αρχική δόση των 2,5 mg δεν είναι ανεκτή, μια δόση 1,25 mg δύο φορές την ημέρα πρέπει να χορηγείται για δύο ημέρες πριν αυξηθεί στα 2,5 mg και στα 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν η δόση δεν μπορεί να αυξηθεί στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Βλέπε επίσης δοσολογία για ασθενείς που είναι σε θεραπεία με διουρητικά παραπάνω.

#### Τιτλοποίηση και δόση συντήρησης

Η ημερήσια δόση αυξάνεται στη συνέχεια με το διπλασιασμό της δόσης σε διάστημα μίας έως τριών ημερών μέχρι την επιδιωκόμενη δόση συντήρησης των 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Η δόση συντήρησης κατανέμεται σε 2 χορηγήσεις την ημέρα όταν είναι δυνατό.

Εάν η δόση δεν μπορεί να αυξηθεί στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, η αγωγή πρέπει να διακοπεί. Επαρκής εμπειρία, ακόμα υπολείπεται, σχετικά με την αγωγή των ασθενών με σοβαρή (ΝΥΗΑ IV) καρδιακή ανεπάρκεια αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Εάν πρόκειται να ληφθεί απόφαση για την αγωγή των ασθενών αυτών, συνιστάται η θεραπεία να αρχίζει με 1,25 mg μία φορά ημερησίως και να δεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή σε κάθε αύξηση της δόσης.

#### Ειδικό πληθυσμό

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η ημερήσια δόση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζεται στην κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 5.2):

- εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι  $\geq 60$  ml/min, δεν είναι αναγκαίο να προσαρμοστεί η αρχική δόση (2,5 mg/ημέρα): η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 10 mg.
- εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 30-60 ml/min, δεν είναι αναγκαίο να προσαρμοστεί η αρχική δόση (2,5 mg/ημέρα): η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 5 mg.
- εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 10-30 ml/min, η αρχική δόση είναι 1,25 mg/ημέρα και η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 5 mg.
- σε υπερτασικούς ασθενείς που υφίστανται αιμοδιύλιση: η ραμιπρίλη είναι σε περιορισμένο βαθμό διαλυτή: η αρχική δόση είναι 1,25 mg/ημέρα και η μέγιστη δόση είναι 5 mg: το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται λίγες ώρες μετά την πραγματοποίηση της αιμοδιύλισης.

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2)*

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η αγωγή με «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πρέπει να αρχίζει μόνο μετά από στενή ιατρική παρακολούθηση και η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2,5 mg «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».

##### *Ηλικιωμένοι*

Οι αρχικές δόσεις πρέπει να είναι μικρότερες και η επακόλουθη τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να είναι περισσότερο βαθμιαία γιατί είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ειδικά στους πολύ ηλικιωμένους και αδύναμους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζεται μια μειωμένη αρχική δόση 1,25 mg ραμιπρίλης.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν συνιστάται για χρήση στα παιδιά και τους εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε κάποιο άλλο αναστολέα του ΜΕΑ (Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτασίνης) (βλ. παράγραφο 6.1)
- Ιστορικό αγγειοιδήματος (κληρονομικό, ιδιοπαθές ή λόγω προηγούμενου αγγειοιδήματος με αναστολείς του ΜΕΑ ή ΑΥΑII)
- Εκτός σώματος θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό
- 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Η ραμιπρίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς σε υποτασικές ή αιμοδυναμικά ασταθείς καταστάσεις.

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

##### Ειδικό πληθυσμοί

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

##### ο Ασθενείς με ιδιαίτερο κίνδυνο υπότασης

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

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

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

- Παροδική ή εμμένουσα καρδιακή ανεπάρκεια μετά από ΕΜ
- Ασθενείς σε κίνδυνο καρδιακής ή εγκεφαλικής ισχαιμίας στην περίπτωση οξείας υπότασης  
Η αρχική φάση της αγωγής απαιτεί ειδική ιατρική παρακολούθηση.

- Ηλικιωμένοι ασθενείς

Βλ. παράγραφο 4.2.

#### Χειρουργική επέμβαση

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

#### Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής και η δόσολογία να προσαρμόζεται ειδικά στις πρώτες βδομάδες της αγωγής. Ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Υπάρχει κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας, ειδικά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

#### Αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της ραμιπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην περίπτωση αγγειοοιδήματος, το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» θα πρέπει να διακοπεί. Επείγουσα θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει άμεσα. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να παίρνουν εξιτήριο μετά την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα του εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένου του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο).

#### Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης

Η πιθανότητα και η σοβαρότητα των αναφυλακτικών και των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων στο δηλητήριο εντόμων και άλλων αλλεργιογόνων αυξάνονται κατά την αναστολή του ΜΕΑ. Παροδική διακοπή του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» θα πρέπει να εξεταστεί πριν την απευαισθητοποίηση.

#### Υπερκαλιαιμία

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

#### Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία

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

#### Φυλετικές διαφορές

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

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

#### Βήχας

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

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

##### Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται

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

##### Προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

Αγγειοσυσταλτικά συμπαθητικομιμητικά και άλλες ουσίες (π.χ. ισοπροτερενόλης, δοβουταμίνης, ντοπαμίνης, επινεφρίνης) που πιθανόν ελαττώνουν την αντιυπερτασική δράση του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»: Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

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

Άλατα λιθίου: Η απέκκριση του λιθίου πιθανόν να είναι ελαττωμένη από τους αναστολείς του ΜΕΑ και συνεπώς η τοξικότητα του λιθίου πιθανόν να είναι αυξημένη. Τα επίπεδα του λιθίου πρέπει να παρακολουθούνται.

**Αντιδιαβητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης: Πιθανόν να παρουσιαστούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις. Συνιστάται η παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος.**

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

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4) και αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ/ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΥΑII) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί τοξικότητα στα ανθρώπινα έμβρυα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση της οστεοποίησης του κρανίου) και τοξικότητα στα νεογνά (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Στην περίπτωση έκθεσης σε αναστολέα του ΜΕΑ από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και μετά, συνιστάται η εξέταση της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου με υπέρηχο. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

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

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

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. συμπτώματα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, όπως η ζάλη) μπορεί να εξασθενήσουν την ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει και επομένως, αποτελούν κίνδυνο σε καταστάσεις όπου αυτές οι ικανότητες είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. χειρισμός ενός οχήματος ή μηχανής). Αυτό πιθανόν να συμβεί ειδικά κατά την έναρξη της αγωγής ή όταν τροποποιείται η αγωγή από άλλα σκευάσματα. Μετά την πρώτη δόση ή επακόλουθες αυξήσεις της δόσης, δεν συνιστάται η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανής για αρκετές ώρες.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

**Το προφίλ ασφάλειας της ραμιπρίλης περιλαμβάνει επίμονο ξηρό βήχα και αντιδράσεις λόγω υπότασης. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, υπερκαλιαιμία, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, παγκρεατίτιδα, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία.**



**Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:**

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

		<p>Ισχαιμία του μυοκαρδίου συμπεριλαμβανομένης της στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ταχυκαρδία, αρρυθμία, αίσθημα παλμών, περιφερικό</p>			
του		<p>Ηωσινοφιλία</p>	<p>Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας), μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός</p>		<p>Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία</p>
και του					
του	<p>Κεφαλαλγία, ζάλη</p>	<p>Ίλιγγος, παραισθησία, αγευσία, δυσγευσία</p>	<p>Τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας</p>		<p>ισχαιμία συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, επηρεασμένες ψυχοκινητικές ικανότητες, αίσθηση καύσου,</p>

Οφθαλμικές		Διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης	Επιπεφυκίτιδα
<u>Διαταραχές του ωτός λαβυρίνθου</u>			Έκπτωση της ακουστικής εμβοές
<u>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</u>	Μη παραγωγικός βήχας, βρογχίτιδα, ρινοκολπίτιδα, δύσπνοια	Βρογχόσπασμοι συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης του ρινικού συμφόρησης	
<u>Διαταραχές του γαστρεντερικού</u>	Φλεγμονή γαστρεντερικών διαταραχές της πέψης, διάρροια, ναυτία, έμετος	Παγκρεατίτιδα (περιπτώσεις έκβασης έχουν πολύ εξαιρετικά αναφερθεί με τους αναστολείς του MEA), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα, του λεπτού εντέρου, άλγος άνω κοιλιακής συμπεριλαμβανομένης της γαστρίτιδας, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία	Γλωσσίτιδα Αφθώδης στοματίτιδα
<u>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων</u>	Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας, αυξημένος αποβαλλόμενος όγκος ούρων, επιδείνωση προϋπάρχουσας πρωτεϊνουρίας, αυξημένη ουρία  κρεατινίνη αίματος		

<u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u>	Εξάνθημα, ειδικά κηλιδοβλατιδώδες	Αγγειοοίδημα· πολύ εξαιρετικά, η παρεμπόδιση των αεροφόρων οδών λόγω αγγειοοιδήματος πιθανόν να έχει θανατηφόρο έκβαση· κνησμός, υπεριδρωσία	Αποφολιωτική δερματίτιδα, κνίδωση, ονυχόλυση	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, επιδεινωθείσα ψωρίαση, δερματίτιδα ψωριασικού τύπου, πεμφιγοειδές ή λειχηνοειδές εξάνθημα ή ενάνθημα, αλωπεκία
<u>Διαταραχές του μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού</u>	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	Αρθραλγία			
<u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u>	Αυξημένο κάλιο αίματος	Ανορεξία, μειωμένη όρεξη			Μειωμένο νάτριο αίματος
<u>Αγγειακές διαταραχές</u>	Υπόταση, μειωμένη ορθοστατική πίεση αίματος, συγκοπή	Έξαψη	Στένωση των αγγείων, υποάρδευση, αγγειίτιδα		Φαινόμενο Raynaud
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	Θωρακικό άλγος, κόπωση	Πυρεξία	Εξασθένιση		
<u>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</u>					Αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αυξημένα αντιπυρηνικά αντισώματα
<u>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</u>		Ηπατικά ένζυμα αυξημένα και/ή αυξημένη συζευγμένη χολερυθρίνη	Χολοστατικός ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη		Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, χολοστατική ή κυτταρολυτική ηπατίτιδα (θανατηφόρος έκβαση έχει υπάρξει πολύ εξαιρετικά)

κού και του	Παροδική ανικανότητα σύσης, μειωμένη		
	Καταθλιπτική διάθεση, άγχος, νευρικότητα, ανησυχία, διαταραχή του ύπνου συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας	Κα σύγχυσης	προσοχή

οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπερδοσολογία αναστολέων του ΜΕΑ πιθανόν να περιλαμβάνουν υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή (με σημαντική υπόταση, καταπληξία), βραδυκαρδία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια. Ο ασθενής πρέπει να είναι υπό στενή παρακολούθηση και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρωτεύουσα αποτοξίνωση (γαστρική πλύση, χορήγηση προσροφητικών ουσιών) και μέτρα που θα αποκαταστήσουν την αιμοδυναμική σταθερότητα, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης άλφα-1 αδρενεργικών αγωνιστών ή αγγειοτασίνης II (αγγειοτενσιναμιδης). Η ραμιπριλάτη, ο δραστικός μεταβολίτης της ραμιπρίλης αφαιρείται ελάχιστα από τη γενική κυκλοφορία με αιμοδιύληση.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του ΜΕΑ, μόνοι, Κωδικός ATC: C09AA05.

##### Μηχανισμός δράσης

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

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

##### Φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα (αναφορικά με τις αντιυπερτασικές ιδιότητες)

Αντιυπερτασικές ιδιότητες:

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

Στους περισσότερους ασθενείς η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης μιας εφάπαξ δόσης εμφανίζεται 1-2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η μέγιστη δράση μιας εφάπαξ δόσης συνήθως επιτυγχάνεται 3 έως 6 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η αντιυπερτασική δράση μιας εφάπαξ δόσης συνήθως παραμένει για 24 ώρες.

Η μέγιστη αντιυπερτασική δράση μίας συνεχόμενης αγωγής με ραμιπρίλη γενικά είναι ορατή μετά από 3 έως 4 εβδομάδες. Αποδείχθηκε ότι η αντιυπερτασική δράση σταθεροποιείται μετά από μακροχρόνια αγωγή διάρκειας 2 ετών.

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

**Καρδιακή ανεπάρκεια:**

Επιπρόσθετα της συνήθους θεραπείας με διουρητικά και κατ' επιλογή καρδιακών γλυκοσιδών, η ραμιπρίλη παρουσίασε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς των λειτουργικών κατηγοριών NYHA-II-IV. Το φάρμακο είχε ωφέλιμες επιδράσεις στην αιμοδυναμική της καρδιάς (μειωμένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, μειωμένη ολική περιφερική αγγειακή αντίσταση, αυξημένη καρδιακή παροχή και βελτιωμένος καρδιακός δείκτης). Ακόμα, μείωσε τη νευροενδοκρινική ενεργοποίηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρδιαγγειακή πρόληψη/Νεφροπροστασία:

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη πρόληψης (η μελέτη HOPE), πραγματοποιήθηκε με την προσθήκη της ραμιπρίλης στην καθιερωμένη θεραπεία σε περισσότερους από 9.200 ασθενείς. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μετά από είτε αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αγγειακής νόσου) ή σακχαρώδους διαβήτη με έναν τουλάχιστον ακόμα παράγοντα κινδύνου (τεκμηριωμένη μικρολευκωματινουρία, υπέρταση, αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας ή κάπνισμα).

Η μελέτη έδειξε ότι η ραμιπρίλη μειώνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου, θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ατομικά ή συνδυασμένα (πρωτεύοντα συνδυασμένα γεγονότα).

**Η μελέτη HOPE: Κύρια αποτελέσματα**

	Ραμιπρίλη	Εικονικό φάρμακο	Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value
	%	%		
<b>Όλοι οι ασθενείς</b>	<b>n=4,645</b>	<b>N=4,652</b>		
<b>Πρωτεύοντα συνδυασμένα γεγονότα</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Ανάγκη επαναγγείωσης	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω ασταθούς στηθάγχης	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Επιπλοκές λόγω διαβήτη	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Η μελέτη MICRO-HOPE, μία προκαθορισμένη υπομελέτη της HOPE, διερεύνησε το αποτέλεσμα της προσθήκης 10 mg ραμιπρίλης στην τρέχουσα θεραπευτική αγωγή έναντι

εικονικού φαρμάκου σε 3.577 ασθενείς τουλάχιστον  $\geq 55$  ετών (χωρίς μέγιστο όριο ηλικίας), η πλειοψηφία των οποίων με διαβήτη τύπου 2 (και τουλάχιστον έναν ακόμα καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου), νορμοτασικούς ή υπερτασικούς.

Η κύρια ανάλυση έδειξε ότι 117 (6,5%) των συμμετεχόντων στη ραμιπρίλη και 149 (8,4%) στο εικονικό φάρμακο ανέπτυξαν έκδηλη νεφροπάθεια, η οποία αντιστοιχεί σε ένα RRR 24%· 95% CI [3-40],  $p = 0,027$ .

Η μελέτη REIN, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο είχε ως σκοπό να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της αγωγής με ραμιπρίλη στο ρυθμό μείωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σε 352 νορμοτασικούς ή υπερτασικούς ασθενείς (18-70 ετών) που πάσχουν από ήπια (δηλ. μέση απέκκριση πρωτεϊνών από τα ούρα  $> 1$  και  $< 3$  g/24ωρο) ή σοβαρή πρωτεϊνουρία ( $\geq 3$  g/24ωρο) λόγω χρόνιας μη-διαβητικής νεφροπάθειας. Και οι δύο υπο-πληθυσμοί διαστρωματώθηκαν-προοπτικά.

Η κύρια ανάλυση ασθενών με την πιο σοβαρή πρωτεϊνουρία (η ομάδα διέκοψε πρόωρα λόγω του οφέλους στην ομάδα της ραμιπρίλης) κατέδειξε ότι ο μέσος ρυθμός μείωσης του GFR ανά μήνα ήταν χαμηλότερος με τη ραμιπρίλη από ότι με το εικονικό φάρμακο  $-0,54$  (0,66) έναντι  $-0,88$  (1,03) ml/λεπτό/μήνα,  $p = 0,038$ . Η εντός της ομάδας διαφορά, ήταν επομένως  $0,34$  [0,03-0,65] ανά μήνα και περίπου 4 ml/λεπτό/έτος. Το 23,1% των ασθενών στην ομάδα της ραμιπρίλης επέτυχαν το σύνθετο δευτερεύον τελικό σημείο του διπλασιασμού της αρχικής συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού και/ή την τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ανάγκη αιμοδιύλισης ή μεταμόσχευσης νεφρού) έναντι 45,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p = 0,02$ ).

#### Δευτερεύουσα πρόληψη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η μελέτη AIRE συμπεριέλαβε περισσότερους από 2.000 ασθενείς με παροδικά/επιμέμοντα κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας μετά από τεκμηριωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αγωγή με τη ραμιπρίλη άρχισε 3 έως 10 ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μελέτη έδειξε ότι μετά από ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης 15 μηνών, η θνησιμότητα στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ραμιπρίλη ήταν 16,9% και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 22,6%. Αυτό υποδεικνύει μία απόλυτη μείωση της θνησιμότητας κατά 5,7% και μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 27% [95% CI (11-40%)].

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Φαρμακοκινητική και Μεταβολισμός

#### Απορρόφηση

Η ραμιπρίλη χορηγούμενη από του στόματος απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα: η μέγιστη συγκέντρωση της ραμιπρίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 1 ώρα. Όπως μετρήθηκε από την ανεύρεση στα ούρα, ο βαθμός απορρόφησης είναι τουλάχιστον 56% και δεν επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού μεταβολίτη ραμιπριλάτη μετά την από του στόματος χορήγηση 2,5 mg και 5 mg ραμιπρίλης είναι 45%.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ραμιπριλάτης στο πλάσμα, του μοναδικού δραστικού μεταβολίτη της ραμιπρίλης, επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες μετά τη λήψη της ραμιπρίλης. Κατάσταση ισορροπίας συγκέντρωσης ραμιπριλάτης στο πλάσμα μετά από εφάπαξ ημερησία δόση, με τις συνήθεις δόσεις της ραμιπρίλης, επιτυγχάνονται περίπου κατά την τέταρτη ημέρα της αγωγής.

#### Κατανομή

Η σύνδεση της ραμιπρίλης με τις πρωτεΐνες του ορού είναι περίπου 73% και εκείνη της ραμιπριλάτης περίπου 56%.

#### Μεταβολισμός

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

#### Απέκκριση

Η απέκκριση των μεταβολιτών είναι κυρίως νεφρική.

Η συγκέντρωση ραμιπριλάτης στο πλάσμα μειώνεται με πολυφασικό τρόπο. Λόγω του ισχυρού, κεκορεσμένου δεσμού με το ΜΕΑ και το βραδύ διαχωρισμό από το ένζυμο, η ραμιπριλάτη παρουσιάζει μία παρατεταμένη τελική φάση αποβολής με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Μετά από επαναλαμβανόμενες εφάπαξ ημερήσιες δόσεις ραμιπρίλης, ο «αποτελεσματικός» χρόνος ημιζωής των συγκεντρώσεων ραμιπριλάτης ήταν 13 έως 17 ώρες για δόσεις των 5-10 mg και μεγαλύτερος για τις χαμηλότερες δόσεις των 1,25-2,5 mg. Η διαφορά σχετίζεται με την ικανότητα κορεσμού του ενζύμου όταν δεσμεύει τη ραμιπριλάτη.

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)

Όταν υπάρχει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η αποβολή της ραμιπριλάτης από τους νεφρούς μειώνεται και η κάθαρση της ραμιπριλάτης από τους νεφρούς συνδέεται αναλογικά με την κάθαρση κρεατινίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης στο πλάσμα, οι οποίες μειώνονται πιο αργά από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία, ο μεταβολισμός της ραμιπρίλης σε ραμιπριλάτη καθυστέρησε, λόγω μειωμένης δραστηριότητας των ηπατικών εστερασών και τα επίπεδα ραμιπρίλης στο πλάσμα σε αυτούς τους ασθενείς ήταν αυξημένα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ραμιπριλάτης σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο, δεν είναι διαφορετικές από εκείνες που εμφανίζονται σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

Η από του στόματος χορήγηση ραμιπρίλης έχει διαπιστωθεί ότι είναι ανεξάρτητη από οξεία τοξικότητα σε τρωκτικά και σκύλους. Μελέτες που έχουν συμπεριλάβει χρόνια, από του στόματος χορήγηση, έχουν πραγματοποιηθεί σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Ενδείξεις μεταβολών των ηλεκτρολυτών και αλλαγών στην αιματολογική εικόνα έχουν διαπιστωθεί στα 3 είδη. Σαν έκφραση της φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας της ραμιπρίλης, παρατηρήθηκε έντονη μεγέθυνση της παρασπειραματικής συσκευής σε σκύλους και πιθήκους σε ημερήσιες δόσεις από 250 mg/kg/ημέρα. Οι αρουραίοι, οι σκύλοι και οι πιθήκοι ανέχτηκαν ημερήσιες δόσεις των 2, 2,5 και 8 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, χωρίς επιβλαβείς συνέπειες.

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

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

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

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

#### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

#### 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **RAMIPRIL** ορίζεται ως εξής:

#### ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Ραμιπρίλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:**

1. Τι είναι το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»



3. Πώς να πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»
6. Λοιπές πληροφορίες

## 1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται ραμιπρίλη. Αυτό ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του ΜΕΑ (Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης).

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δρα:

- μειώνοντας την παραγωγή ουσιών που πιθανόν αυξάνουν την αρτηριακή σας πίεση
- κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία σας να χαλαρώνουν και να διαστέλλονται
- διευκολύνοντας την καρδιά σας να αντλεί το αίμα σε όλο το σώμα.

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

- να θεραπεύσει την υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- να μειώσει τον κίνδυνο να υποστείτε μια καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- να μειώσει τον κίνδυνο ή να καθυστερήσει την επιδείνωση των προβλημάτων των νεφρών (είτε έχετε είτε όχι διαβήτη)
- να θεραπεύσει την καρδιά σας όταν εκείνη δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα στο υπόλοιπο σώμα σας (καρδιακή ανεπάρκεια)
- ως αγωγή μετά από καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου) επιπλεγμένη με καρδιακή ανεπάρκεια.

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»

**Μην πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»**

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη ραμιπρίλη, σε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο αναστολέα του ΜΕΑ ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» που αναφέρονται στην παράγραφο 6

Σημεία μίας αλλεργικής αντίδρασης πιθανόν να περιλαμβάνουν εξάνθημα, προβλήματα κατά την κατάποση ή την αναπνοή, πρήξιμο των χειλέων, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας

- εάν είχατε ποτέ μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που ονομάζεται «αγγειοοίδημα». Τα σημεία περιλαμβάνουν φαγούρα, εξάνθημα (κνίδωση), ερυθρά σημάδια στα χέρια, στα πόδια και στο λαιμό, πρήξιμο του λαιμού, της γλώσσας, πρήξιμο γύρω από τα μάτια και τα χείλια, δυσκολία στην αναπνοή και στην κατάποση
- εάν κάνετε διύλιση ή οποιοδήποτε άλλο τύπο αιμοδιήθησης. Ανάλογα με τη μηχανή που χρησιμοποιείται, το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ενδέχεται να μην είναι κατάλληλο για εσάς
- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας κατά τα οποία η αιμάτωση των νεφρών σας είναι μειωμένη ( «στένωση της νεφρικής αρτηρίας»)
- κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 6 μηνών της κύησης** (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω)
- εάν η αρτηριακή σας πίεση είναι παθολογικά χαμηλή ή ασταθής. Ο γιατρός σας χρειάζεται να κάνει αυτήν την αξιολόγηση.

Μην πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά. Εάν δεν είστε σίγουρος μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».

**Προσέξτε ιδιαίτερα με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»**

Ελέγξτε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το φάρμακο σας:

- εάν έχετε προβλήματα με την καρδιά, το συκώτι ή τους νεφρούς

- εάν έχετε χάσει πολλά άλατα ή υγρά από το σώμα σας (λόγω ασθένειας (εμέτου), διάρροιας, εφίδρωσης μεγαλύτερης από το συνηθισμένο, δίαιτας χαμηλής σε άλατα, λήψης διουρητικών για μεγάλο χρονικό διάστημα ή εάν έχετε υποβληθεί σε αιμοδιύλιση)
- εάν σκοπεύετε να υποβληθείτε σε αγωγή για να μειώσετε την αλλεργία σας στα τσιμπήματα μελισσών ή σφηκών (απευαισθητοποίηση)
- εάν σκοπεύετε να λάβετε κάποιο αναισθητικό. Αυτό πιθανόν να χορηγηθεί για μια εγχείρηση ή οποιαδήποτε οδοντιατρική εργασία. Πιθανόν να χρειαστεί να σταματήσετε τη θεραπεία με «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μία ημέρα πριν· ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας (όπως διαπιστώνονται στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων)
- εάν έχετε αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, όπως σκληρόδερμα ή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.
- πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δε συνιστάται στους πρώτους 3 μήνες της κύησης και πιθανόν να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας μετά τους 3 μήνες της κύησης, βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

#### *Παιδιά*

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών γιατί δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτό τον πληθυσμό.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω σας αφορά (ή δεν είστε σίγουρος), μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».

#### **Λήψη του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» με άλλα φάρμακα**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων φυτικής προέλευσης). Αυτό οφείλεται στο ότι το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πιθανόν να επηρεάσει τον τρόπο δράσης κάποιων άλλων φαρμάκων. Ακόμα, κάποια φάρμακα πιθανόν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά πιθανόν να κάνουν το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» να δρα λιγότερο αποτελεσματικά:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να ανακουφίσουν τον πόνο και τη φλεγμονή [π.χ. Μη-Στεροειδή Αντι-Φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όπως ιβουπροφαίνη ή ινδομεθακίνη και ασπιρίνη]
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χαμηλής αρτηριακής πίεσης, καταπληξίας, καρδιακής ανεπάρκειας, άσθματος ή αλλεργιών όπως η εφεδρίνη, η νοραδρεναλίνη ή η αδρεναλίνη. Ο γιατρός θα χρειαστεί να ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών εάν τα πάρετε με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να ανακουφίσουν τον πόνο και τη φλεγμονή [π.χ. Μη-Στεροειδή Αντι-Φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), όπως ιβουπροφαίνη ή ινδομεθακίνη και ασπιρίνη]
- Φάρμακα για τον καρκίνο (χημειοθεραπεία)
- Φάρμακα που εμποδίζουν την απόρριψη των οργάνων μετά από μεταμόσχευση, όπως η κυκλοσπορίνη
- Διουρητικά, όπως η φουροσεμίδη
- Φάρμακα που αυξάνουν το κάλιο του αίματος, όπως η σπειρονολακτόνη, η τριαμερένη, η αμιλοριδία, τα άλατα καλίου, η ηπαρίνη (για τη μείωση της πήκτικότητας του αίματος)
- Στεροειδή φάρμακα για τη φλεγμονή όπως η πρεδνιζολόνη
- Αλλοπουρινόλη (χρησιμοποιείται για να μειώσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα)

- Προκαϊναμίδη (για τα προβλήματα του καρδιακού ρυθμού)

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα. Αυτά μπορεί να επηρεαστούν από τη λήψη του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»:

- Φάρμακα για το διαβήτη όπως από του στόματος φάρμακα για τη μείωση της γλυκόζης και ινσουλίνη. Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πιθανόν να μειώσει την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας. Ελέγξτε την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας στενά κατά τη λήψη του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».
- Λίθιο (για προβλήματα της ψυχικής υγείας). Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» πιθανόν να αυξήσει τα επίπεδα λιθίου στο αίμα σας. Τα επίπεδά σας θα πρέπει να ελέγχονται στενά από το γιατρό σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά (ή δεν είστε σίγουρος), μιλήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».

#### **Λήψη του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» με τροφές και οιοπνευματώδη**

- Η λήψη οιοπνευματωδών μαζί με «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή αδιαθεσία. Εάν σας απασχολεί το πόσο μπορείτε να πιείτε όσο παίρνετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ», συζητήστε το με το γιατρό σας αφού τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώσουν την αρτηριακή πίεση και τα οιοπνευματώδη πιθανόν να έχουν αθροιστική δράση.
- Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Δεν πρέπει να πάρετε «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» στις πρώτες 12 εβδομάδες της κύησης και δεν πρέπει να τα πάρετε σε καμία περίπτωση μετά τη 13η εβδομάδα επειδή η χρήση του κατά την κύηση είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο μωρό.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ», ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως. Πρέπει να γίνει αλλαγή σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Δεν πρέπει να πάρετε «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» εάν θηλάζετε.

Ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για να σας συμβουλευτεί πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ενόσω παίρνετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ». Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί όταν αρχίσετε να παίρνετε «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ή αρχίσετε να παίρνετε μεγαλύτερη δόση. Εάν αυτό συμβαίνει, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

### **3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»**

Πάντοτε να παίρνετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Λάβετε αυτό το φάρμακο από το στόμα την ίδια ώρα της ημέρας κάθε μέρα.
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με κάποιο υγρό.
- Μη θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία.

#### **Πόσο να πάρετε**

*Αγωγή της υψηλής αρτηριακής πίεσης*

- Η συνήθης δόση έναρξης είναι 1,25 mg ή 2,5 mg εφάπαξ ημερησίως.
- Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει την ποσότητα που λαμβάνετε μέχρις ότου ελεγχθεί η αρτηριακή σας πίεση.
- Η μέγιστη δόση είναι 10 mg εφάπαξ ημερησίως.
- Εάν ήδη λαμβάνετε διουρητικά, ο γιατρός σας πιθανώς να διακόψει ή να ελαττώσει την ποσότητα του διουρητικού που παίρνετε πριν αρχίσετε την αγωγή με το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».

*Για τη μείωση του κινδύνου καρδιακής προσβολής ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου*

- Η συνήθης δόση έναρξης είναι 2,5 mg εφάπαξ ημερησίως.
- Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αυξήσει την ποσότητα που παίρνετε.
- Η συνήθης δόση είναι 10 mg εφάπαξ ημερησίως.

*Αγωγή για τη μείωση ή καθυστέρηση της επιδείνωσης των προβλημάτων των νεφρών*

- Πιθανόν να αρχίσετε με μια δόση του 1,25 mg ή 2,5 mg εφάπαξ ημερησίως.
- Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει την ποσότητα που λαμβάνετε.
- Η συνήθης δόση είναι 5 mg ή 10 mg εφάπαξ ημερησίως.

*Αγωγή για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας*

- Η συνήθης δόση έναρξης είναι 1,25 mg εφάπαξ ημερησίως.
- Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει την ποσότητα που παίρνετε.
- Η μέγιστη δόση είναι 10 mg ημερησίως. Δύο χορηγήσεις την ημέρα είναι προτιμητέες.

*Αγωγή αν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή*

- Η συνήθης δόση έναρξης είναι 1,25 mg εφάπαξ ημερησίως έως 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.
- Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει την ποσότητα που λαμβάνετε.
- Η συνήθης δόση είναι 10 mg ημερησίως. Δύο χορηγήσεις την ημέρα είναι προτιμητέες.

*Ηλικιωμένοι*

Ο γιατρός σας θα μειώσει την αρχική δόση και θα προσαρμόσει την αγωγή σας πιο αργά.

*Παιδιά*

Το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» δεν συνιστάται για τα παιδιά και τους νεαρά άτομα κάτω των 18 ετών.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» από την κανονική**

Ενημερώστε ένα γιατρό ή επισκεφτείτε αμέσως την πλησιέστερη υπηρεσία έκτακτων περιστατικών. Μην οδηγήσετε προς το νοσοκομείο, ζητήστε από κάποιον άλλο να σας μεταφέρει ή καλέστε κάποιο ασθενοφόρο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό γίνεται ώστε να γνωρίζει ο γιατρός τι έχετε πάρει.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»**

- Εάν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση, λάβετε κανονικά την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σταματήστε να παίρνετε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» και δείτε αμέσως ένα γιατρό, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες – πιθανώς να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση:**

- Πρήξιμο του προσώπου, των χειλέων ή του λαιμού, το οποίο καθιστά δύσκολη την κατάποση ή την αναπνοή, όπως επίσης φαγούρα και εξανθήματα. Αυτό πιθανόν να είναι σημείο σοβαρής αλλεργικής αντιδράσης στο «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ».
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις περιλαμβανομένου του εξανθήματος, ελκών στο στόμα σας, επιδείνωση προ-υπάρχουσας δερματολογικής νόσου, ερυθρότητα, ξεφλούδισμα του δέρματος (όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα).

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε:**

- Αυξημένη καρδιακή συχνότητα, ακανόνιστους ή δυνατούς καρδιακούς κτύπους (αίσθημα παλμών), θωρακικό πόνο και πιο σοβαρές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων της καρδιακής προσβολής και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.
- Δύσπνοια ή βήχα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία προβλημάτων των πνευμόνων
- Εύκολη πρόκληση μώλωπα, αιμορραγία για περισσότερο από το συνηθισμένο χρόνο, οποιοδήποτε σημείο αιμορραγίας (π.χ. αιμορραγία από τα ούλα), μωβ σημεία, κηλίδες στο δέρμα ή εκδήλωση λοίμωξης πιο εύκολα από το συνηθισμένο, πονόλαιμο και πυρετό, αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας, ζάλης ή ωχρότητα του δέρματος. Αυτά μπορεί να είναι σημεία προβλημάτων του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων του μυελού των οστών.
- Σοβαρό στομαχικό πόνο, ο οποίος πιθανόν να φτάνει μέχρι τη ράχη. Αυτό μπορεί να είναι σημείο παγκρεατίτιδας (φλεγμονή του παγκρέατος).
- Πυρετό, ρίγη, κόπωση, απώλεια της όρεξης, στομαχικό πόνο, τάση για έμετο, κιτρίνισμα του δέρματός σας ή των οφθαλμών (ίκτηρος). Αυτά μπορεί να είναι σημεία προβλημάτων του συκωτιού, όπως η ηπατίτιδα (φλεγμονή του συκωτιού) ή βλάβη του συκωτιού.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα ακόλουθα γίνει σοβαρό ή διαρκεί περισσότερο από λίγες ημέρες.

**Συχνές** (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος ή αίσθημα κόπωσης
- Αίσθημα ζάλης. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί, όταν αρχίσετε να παίρνετε «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» ή όταν αρχίσετε μια υψηλότερη δόση
- Λιποθυμία, υπόταση (παθολογική χαμηλή αρτηριακή πίεση), ειδικά σε όρθια στάση ή σε γρήγορη έγερση από καθιστή θέση
- Ξηρός ερεθιστικός βήχας, φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων (ρινοκολπίτιδα) ή βρογχίτιδα, δύσπνοια
- Πόνος του στομάχου ή του εντέρου, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία ή έμετος
- Δερματικό εξάνθημα με ή χωρίς ανύψωση της περιοχής
- Θωρακικός πόνος
- Θωρακικός πόνος
- Κράμπες ή πόνος στους μύες σας
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν περισσότερο κάλιο από το σύνηθες στο αίμα σας.

**Όχι συχνές** (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- Προβλήματα ισορροπίας (ίλιγγος)

- Φαγούρα και ασυνήθιστες αισθήσεις του δέρματος, όπως μούδιασμα, γαργαλητό, αίσθηση τσιμπήματος, καύσος ή αλλοιωμένη αίσθηση του δέρματός σας (παραισθησία)
- Απώλεια ή αλλαγή στη γεύση των πραγμάτων
- Προβλήματα ύπνου
- Αίσθημα κατάθλιψης, άγχους, νευρικότητας περισσότερο από το συνηθισμένο ή ανησυχίας
- Συμφόρηση της μύτης, δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση του άσθματος
- Πρήξιμο στο έντερό σας που ονομάζεται «εντερικό αγγειοοίδημα» εμφανίζοντας συμπτώματα όπως κοιλιακό πόνο, έμετο και διάρροια
- Καύσος στομάχου, δυσκοιλιότητα ή ξηροστομία
- Αποβολή περισσότερων υγρών (ούρων) από ότι συνήθως κατά τη διάρκεια της ημέρας
- Περισσότερη εφίδρωση από το σύνηθες
- Απώλεια ή μείωση της όρεξης (ανορεξία)
- Αυξημένοι ή άρρυθμοι καρδιακοί παλμοί
- Πρησμένα χέρια και πόδια. Αυτό μπορεί να είναι σημείο ότι το σώμα σας κατακρατά περισσότερα υγρά από το συνηθισμένο
- Έξαψη
- Θαμπή όραση
- Πόνος στις αρθρώσεις σας
- Πυρετός
- Σεξουαλική ανικανότητα στους άντρες, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία στους άνδρες ή στις γυναίκες
- Αυξημένος αριθμός ορισμένων λευκοκυττάρων (ηωσινοφιλία) που εμφανίζεται σε αιματολογική εξέταση
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν μεταβολές στον τρόπο λειτουργίας του συκωτιού, του παγκρέατος ή των νεφρών σας.

**Σπάνιες** (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στα 1.000 άτομα)

- Αίσθημα αστάθειας ή σύγχυσης
- Ερυθρή ή πρησμένη γλώσσα
- Σοβαρή αποφολίδωση ή αποφλοΐωση του δέρματος, φαγούρα, άμορφο εξάνθημα
- Πρόβλημα των νυχιών (π.χ. χαλάρωση ή διαχωρισμός ενός νυχιού από τη βάση του)
- Δερμαρτικό εξάνθημα ή μώλωπας
- Κοκκινίλες στο δέρμα σας και κρύα άκρα
- Ερυθροί, κνησμώδεις, πρησμένοι ή δακρυσμένοι οφθαλμοί
- Διαταραχές της ακοής και κουδούνισμα στα αυτιά σας
- Αίσθημα εξασθένησης
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων ή αιμοπεταλίων ή στο ποσό της αιμοσφαιρίνης.

**Πολύ σπάνιες** (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στα 10.000 άτομα)

- Ευαισθησία στον ήλιο περισσότερο από το συνηθισμένο.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί:**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα ακόλουθα γίνει σοβαρό ή διαρκεί περισσότερο από λίγες ημέρες.

- Δυσκολία στη συγκέντρωση
- Οιδηματώδες στόμα
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν πολύ χαμηλό αριθμό κυττάρων στο αίμα σας
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν λιγότερο νάτριο από το συνηθισμένο στο αίμα σας
- Αλλαγή του χρώματος των δακτύλων των χεριών και των ποδιών στο κρύο και αίσθηση γαργαλητού ή πόνου κατά το ζέσταμα (φαινόμενο του Raynaud)
- Διόγκωση του στήθους στους άντρες
- Αργές ή διαταραγμένες αντιδράσεις
- Αίσθημα καύσου
- Αλλαγή στον τρόπο που μυρίζουν τα αντικείμενα
- Απώλεια μαλλιών.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

**5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»**

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη.

Να μη χρησιμοποιείτε το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε ορατό σημείο βλάβης.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**Τι περιέχει το «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ»**

Η δραστική ουσία είναι η ραμιπρίλη. Κάθε δισκίο περιέχει 1,25 ή 2,5 ή 5 mg ραμιπρίλης.  
Τα άλλα συστατικά είναι .....

Εμφάνιση του «ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ» και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγού

Παραγωγοί

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}.

Το παρόν φύλλο οδηγιών δεν περιέχει όλες τις πληροφορίες για το φάρμακο σας. Εάν έχετε απορίες ή δεν είστε σίγουρος για οτιδήποτε, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν χορηγείται με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

**Κοινοποίηση:**

ΕΤ. : SANOFI –AVENTIS AEΒΕ  
Λ. ΣΥΓΓΡΟΥ 348 – ΚΤΙΡΙΟ Α'  
176 74 ΚΑΛΛΙΘΕΑ ΑΤΤΙΚΗΣ

**Αποδέκτες για ενέργεια :**

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης  
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων  
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ  
Λ. Μεσογείων 136  
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας  
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων  
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας  
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο  
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωση των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Κορύζη 6,
6. Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου  
118 54 Αθήνα  
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών  
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων  
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ



ΑΚΡΙΒΕΣ ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ Δ/ΚΟΥ

ΙΣΑΝΝΑ ΜΠΑΚΑ



8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία  
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περιθαλψης  
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς  
Κ.Παλαιολόγου 15  
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας  
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων  
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων  
Νοσοκομείο-Παιδων-“Π-& Α- Κυριακού”  
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ΣΦΕΕ  
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας  
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας  
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων  
Οδός Τατοΐου  
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας  
146 10 Ν. Ερυθραία Αττικής
16. Δελτίο Αγορανομίας  
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Αγ. Κωνσταντίνου 5, 103 51 Αθήνα
18. Μη μέλη Συλλόγων  
(όπως ο πίνακας)

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:**

1. Δ/νση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου  
ΜΣ/6-2009