

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RALİKS PROTECT 10 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Ramipril.....10 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

4 no'lu kırmızı-kırmızı sert jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde azalma
Koroner arter hastalığı, inme, periferik vasküler hastalık veya diyabet ile birlikte en az bir kardiyovasküler risk faktörü (hipertansiyon, artmış total kolesterol düzeyi, düşük HDL düzeyi, sigara kullanımı veya mikroalbuminüri) taşıyan kardiyovasküler olay geçirme riski yüksek hastalarda miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm risklerini azaltmada endikedir. İhtiyaç duyulan diğer tedavilere (antihipertansif, antiplatelet, lipid düşürücü tedavi gibi) ek olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RALİKS tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Dozaj istenilen antihipertansif etkiye ve hastanın ilaca toleransına bağlıdır. Ramipril tedavisi uzun süreli bir tedavidir: Doktor tedavi süresini her bir hastanın durumuna göre ayarlar.

- Hipertansiyon tedavisi:

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez alınan 2.5 mg'dır. Alınan cevaba göre doz 2-3 haftalık aralıklarla günde 5 mg'a kadar yükseltilebilir. Genel idame dozu günde 2.5 ila 5 mg ramiprildir; izin verilebilen maksimum günlük doz 10 mg'dır.

- Konjestif kalp yetmezliği tedavisi:

Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 1.25 mg ramiprildir. Hastanın cevabına bağlı olarak doz artırılabilir. Eğer doz artırılacak olursa, dozun 1-2 haftalık aralarla iki katına çıkarılması önerilir. Günlük 2.5 mg veya daha yüksek bir ramipril dozuna ihtiyaç duyulursa, bu tek doz halinde veya ikiye bölünmüş olarak alınabilir. İzin verilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır.

- Miyokard infarktüsü sonrası tedavi:

Yeni miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalarda önerilen başlangıç dozu sabah ve akşam 2.5 mg olmak üzere, günde 5 mg RALİKS'tir. Hastanın bu başlangıç dozunu tolere edememesi durumunda 2 gün boyunca günde iki kez 1.25 mg verilmesi önerilir.

Her iki durumda da, hastanın tedaviye vereceği cevaba bağlı olarak, doz daha sonra artırılabilir. Eğer doz artırılabilecekse, dozun 1 ila 3 günlük aralarla yükseltilmesi tavsiye edilir. Başlangıçta bölünerek alınan toplam günlük doz, daha sonraları günde tek doz olarak alınabilir. İzin verilen maksimum günlük doz 10 mg RALİKS'tir.

Miyokard infarktüsünün hemen ardından gelişen ağır kalp yetmezliği (NYHA IV) hastalarının tedavisindeki deneyim henüz yetersizdir. Yine de bu hastaların tedavisine karar verilecek olursa, tedavinin mümkün olan en düşük dozla başlatılması (günde bir kez 1.25 mg ramipril) ve herhangi bir doz artışında dikkatli olunması önerilir.

- Miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölümün önlenmesi

Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 2.5 mg'dır. Tolerabiliteye bağlı olarak, doz kademeli olarak artırılmalıdır. Bir hafta sonra doz iki katına çıkartılmalıdır. Üç hafta sonra, mutlak sürdürme dozu olan 10 mg için doz tekrar iki katına çıkartılmalıdır.

Günde 1 kez 10 mg üzerindeki dozlar kontrollü klinik çalışmalarda yeterince araştırılmamıştır.

Kreatinin klerensi <0.6 ml/saniye olarak tanımlanan şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar yeterince araştırılmamıştır.

Uygulama şekli:

RALİKS kapsüller, yemekler sırasında veya yemekten önce/sonra yeterli miktarda sıvı ile (yaklaşık ½ bardak su) bütün olarak yutulmalıdır. Kapsül kırılmamalı veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi (vücut yüzey alanı başına 1.73 m²) 20–50 ml/dak arasındaki değerlerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedaviye günde 1 defa 1.25 mg ramipril ile başlanır. Böyle vakalarda uygulanacak en yüksek günlük doz 5 mg'dır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda RALİKS tedavisine verilen cevap artmış veya azalmış olabilir. Bu hastalarda tedavi sıkı tıbbi kontrol altında başlatılmalıdır. Bu vakalarda izin verilen en yüksek günlük doz 2.5 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon:

RALİKS'in çocuklarda, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz hastalarında (kreatinin klerensi 20 ml/dk.'dan düşük olanlar, vücut yüzey alanı başına 1.73 m²) kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılamamıştır.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılarda günde 1.25 mg ramipril gibi azaltılmış başlangıç dozu düşünülmelidir.

Diğer:

Hipotansif etkinin özel bir risk teşkil ettiği hastalarda (örn. daralan koroner damarların kalp beslenmesini bozduğu durumlar veya beyni besleyen akışın eksilmesi), sıvı veya tuz kaybı tamamen düzeltilmemiş, şiddetli hipertansiyon durumlarında azaltılmış başlangıç dozu olarak 1.25 mg ramipril düşünülmelidir.

Önceden diüretik tedavisi görmüş hastalarda RALİKS tedavisine başlanmadan 2-3 gün önce mümkünse diüretik ilaç kesilmeli (diüretik ilacın etki süresine bağlı olarak) veya en azından diüretik dozu azaltılmalıdır. Önceden diüretik tedavisi gören hastalar için başlangıç dozu genel olarak günde 1.25 mg'dır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ramipril, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ramiprile, diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalar.
- Anjiyoödem geçmişi olan hastalar.
- Renal arterin hemodinamik etkili stenozu, bilateral renal arter stenozu veya tek bir böbrekte arter darlığı olan hastalar.
- Hipotansif ya da hemodinamik olarak instabil durumda olan hastalar.
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Diyabetik nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin II reseptör antagonisti (AIIRA) ile birlikte kullanım
- Hamilelik.

Kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı ciddi anafilaktoid reaksiyonlara yol açabileceği için, bu tür kullanımlardan kaçınılmalıdır. Bu tür ekstrakorporeal tedaviler, bazı yüksek-akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. poliakrilonitril) ve düşük dansiteli lipoprotein aferezi ile dekstran sülfatın birlikte kullanımını içerir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Anjiyoödem – Baş, Boyun ve Ekstremiteler:

Bir ADE inhibitörü ile yapılan tedavi sırasında anjiyoödem oluşumu ilaç uygulamasının hemen kesilmesini gerektirir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, larenks ya da gırtlak anjiyoödem bildirilmiştir. Ölüm riski olan anjiyonörotik ödemin acil tedavisi, EKG ve kan basıncı izlenmesi eşliğinde acil epinefrin uygulamasını (subkutan ya da yavaş intravenöz enjeksiyon) içerir. Hastanın, hastaneye yatırılarak en az 12-24 saat gözlenmesi ve ancak semptomların tam olarak giderilmesi halinde hastaneden çıkarılması tavsiye edilir.

- Anjiyoödem – İntestinal:

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalar karın ağrısıyla (bulantı veya kusmanın eşlik ettiği veya etmediği) başvurmuştur; bazı vakalarda yüz anjiyoödem de görülmüştür. İntestinal anjiyoödem semptomları ADE inhibitörü kesildikten sonra düzelmiştir.

RALİKS'in çocuklarda, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz hastalarında (kreatinin klerensi 20 ml/dk.'dan düşük olanlar, vücut yüzey alanı başına 1.73 m²) kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılamamıştır.

RALİKS ile tedavi, devamlı tıbbi gözetim gerektirir.

- Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı:

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

- Hiper-stimüle renin anjiyotensin sistemli hastalar:

Hiper-stimüle renin-anjiyotensin sistemli hastaların tedavisinde, özel tedbirler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Özellikle bir ADE inhibitörü ya da birlikte bir diüretik ilk kez verildiği ya da ilk kez doz artışı yapıldığı zaman, bu tür hastalar, ADE inhibisyonuna bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ve kan basıncında akut belirgin düşme riski altındadırlar. Başlangıç dozları ya da başlangıç doz artırımlarında, kan basıncında daha fazla akut düşüş olmayacağı anlaşılana kadar, sıkı kan basıncı takibi yapılmalıdır.

Renin anjiyotensin sisteminin belirgin aktivasyonu beklenmelidir, örneğin:

- Şiddetli ve özellikle malign hipertansiyonlu hastalarda. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Özellikle ağır ya da diğer antihipertansif potansiyeli olan maddelerle tedavi ediliyorsa. Eğer kalp yetmezliği şiddetliyse, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.

- Hemodinamikle ilişkili sol ventrikül içeri ya da dışarı akımında engel olan hastalarda (örn. aort ya da mitral kapakçık stenozu). Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Hemodinamikle ilişkili renal arter stenozu olan hastalarda. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir. Diüretik tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Aşağıda, “Böbrek fonksiyonun izlenmesi” başlığı altında bulunan açıklamalara bakınız.
- Önceden diüretik tedavisi görmüş hastalarda. Diüretik kullanımının kesilmesinin ya da dozun düşürülmesinin mümkün olmadığı durumlarda, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Sıvı ya da tuz kaybı olan ya da olabilecek hastalarda (yetersiz sıvı ya da tuz alımı sonucunda, ya da tuz ve sıvı açığının kapatılmasının yetersiz olduğu durumların örn. ishal, kusma ya da aşırı terleme sonucunda).

Genellikle, su kaybı, hipovolemi ya da tuz kaybının, tedaviye başlamadan önce düzeltilmesi tavsiye edilir (bununla birlikte, kalp yetmezliği olan hastalarda, bu tür düzeltici işlemler aşırı hacim yüklemesi riskine karşı dikkatlice tartılmalıdır). Bu koşullar klinik olarak yerinde olduğu zaman, RALİKS tedavisi ancak eğer aynı zamanda kan basıncındaki aşırı düşüşü ve böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemek üzere uygun adımlar atıldıysa başlatılmalı ya da sürdürülmelidir. Bkz. “Karaciğer hastalığı olan hastalar”.

- Karaciğer hastalığı olan hastalar:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda RALİKS tedavisine verilen cevap artmış ya da azalmış olabilir. Ayrıca, ödemle ve/veya karında su birikimi ile birlikte şiddetli karaciğer sirozu olan hastalarda, renin anjiyotensin sistemi önemli bir biçimde aktive olabilir; bu yüzden, bu hastaların tedavisinde özel tedbirler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

- Kan basıncındaki belirgin düşüşün özel risk oluşturduğu hastalar:

Kan basıncındaki istenmeyen belirgin düşüşün özel risk oluşturacağı hastalarda (örn. Hemodinamikle ilişkili koroner damarların ya da beyni besleyen kan damarlarının stenozu olan hastalar), tedavinin başlangıç evresi tıbbi kontrol gerektirir.

- Yaşlılar:

Bazı yaşlı hastalar özel olarak ADE inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. 70 yaş üzerindeki hastalarda hiperkalemi riski artar. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2).

- Böbrek fonksiyonunun izlenmesi:

Özellikle ADE inhibitörü ile tedavinin ilk haftalarında, böbrek fonksiyonunun izlenmesi tavsiye edilmektedir. Aşağıdaki sorunlara sahip hastalarda özel olarak izleme gereklidir;

- Kalp yetmezliği
- Hemodinamikle ilişkili unilateral renal arter stenozu olan hastalar da dahil olmak üzere, renovasküler hastalığı olan hastalar. İlk gruptaki hastalarda, serum kreatinindeki küçük bir artış bile böbrek fonksiyonunun unilateral kaybının belirtisi olabilir.

- Böbrek fonksiyon bozukluğu
- Böbrek nakli

- Elektrolit izlemesi

Serum potasyumunun ve serum sodyumunun düzenli olarak takip edilmesi tavsiye edilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum potasyum düzeyinin daha sık takip edilmesi gerekir.

Ramipril ile tedavi edilen bazı hastalarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH) ve ardından hiponatremi gözlenmiştir. Yaşlılarda ve hiponatremi riski olan diğer hastalarda serum sodyum düzeyinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

- Hematolojik izleme

Nadiren trombositopeni ve anemi ile birlikte nötropeni/agranülositoz görülmüş ve kemik iliği depresyonu da bildirilmiştir. Olası bir lökopeninin tespitine olanak tanımak için beyaz kan hücre sayımının takibi tavsiye edilmektedir. Tedavinin başlangıç evresinde ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte kollajen hastalığı olanlarda (örn. lupus eritematöz ya da skleroderma) ya da kan sayımında değişikliklere yol açabilecek diğer ilaçlarla tedavi edilenlerde daha sık takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

- Etnik farklılıklar

ADE inhibitörleri siyah hastalarda siyah olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödem yol açmaktadır.

Diğer ADE inhibitörleri gibi ramipril de siyah hastalarda siyah olmayanlara göre kan basıncını düşürmede daha az etkili olabilir. Bunun nedeni muhtemelen siyah hipertansif popülasyonda renin düzeyinin düşüklüğü ile birlikte bulunan hipertansiyon prevalansının yüksek olmasıdır.

— Öksürük

ADE inhibitörleri kullanımı ile ilişkili öksürük bildirilmiştir. Öksürük karakteristik olarak kuru ve sürekli bir öksürük olup tedavi kesildikten sonra düzelmektedir. Öksürük ayırıcı tanısında ADE inhibitörlerine bağlı öksürük düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Ramipril diğer maddeler veya materyallerle kullanıldığında aşağıdaki etkileşimler dikkate alınmalıdır:

Gıda:

Ramiprilin absorpsiyonu gıdalardan önemli bir şekilde etkilenmez.

Kontrendike kombinasyonlar:

Bazı yüksek akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. Poliakrilonitril membranları) ve düşük dansiteli lipoprotein aferezi ile dekstran sülfatın kullanımı gibi, kanın

negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporal tedaviler: Şiddetli anafilaktoid reaksiyonlar riski (bkz. Bölüm 4.3).

Aliskiren:

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Tavsiye edilmeyen etkileşimler:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler veya heparin ile birlikte verildiğinde serumdaki potasyum konsantrasyonunda bir artış olabileceği düşünülmelidir. Potasyum içeren diüretiklerle (örn. spironolakton) ya da potasyum tuzlarıyla birlikte tedavi, serum potasyumunun sıkı takibini gerektirir.

Kullanım önlemleri:

Antihipertansif ajanlar (örn. diüretikler) veya antihipertansif etkili diğer ilaçlar (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezipler) (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1): Birlikte kullanıldıklarında antihipertansif etkinin potansiyalize olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (diüretikler için bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8). Aynı zamanda diüretik tedavi gören hastalarda, serum sodyumunun düzenli takibi tavsiye edilmektedir.

Vazopresör semptomimetikler:

Bunlar, RALİKS'in antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Özel olarak sıkı kan basıncı takibi tavsiye edilmektedir.

Allopurinol, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, prokainamid, sitostatikler ve kan tablosunu değiştirebilen diğer ilaçlar:

Hematolojik reaksiyonlar artmış olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum tuzları:

Diğer ADE inhibitörleri ile lityum atılımını azaltılmaktadır. Bu durum serumdaki lityum düzeylerinin artmasına ve lityuma bağlı toksisitenin artmasına yol açabilir. Bu nedenle lityum seviyeleri izlenmelidir.

Antidiyabetik ajanlar (örn. İnsülin ve sülfonilüre türevleri):

ADE inhibitörleri insülin direncini azaltabilir. İzole edilmiş vakalarda, böyle bir azaltma antidiyabetiklerle birlikte tedavi edilen hastalarda hipoglisemik reaksiyonlara yol açabilir. Birlikte uygulamanın başlangıç evresinde, bu yüzden, özellikle sıkı kan glikozu takibi tavsiye edilmektedir.

Dikkat edilmesi gereken durumlar:

Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) (örn. İndometasin) ve asetilsalisilik asit: RALİKS'in antihipertansif etkisinin zayıflaması beklenmektedir. Ayrıca, ADE inhibitörlerinin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonun kötüleşme riskinin artmasına ve serum potasyumunda bir artışa yol açabilir.

mTOR inhibitörleri ya da DPP-IV inhibitörleri:

mTOR inhibitörleri (örn. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ya da vildagliptin gibi ilaçların eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırabilir. Tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Heparin:

Serum potasyum konsantrasyonunda artış mümkündür.

Alkol:

Artmış vazodilatasyon. RALİKS alkolün etkisini artırabilir.

Tuz:

Yüksek gıdasal tuz alımı RALİKS'in antihipertansif etkisini zayıflatabilir.

Desensitizasyon tedavisi:

ADE inhibisyonu altında, böcek zehirlerine karşı oluşabilecek anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların olasılığı ve şiddeti artar. Bu etkinin diğer alerjenlerle ilişkili olarak da meydana gelebileceği varsayılır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitörleri veya diüretikler olmadan mümkün olmayan tedavi rejimlerine geçiş durumlarında hamilelikten kaçınılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince uygun ve etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır. Kontrasepsiyon yöntemlerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Ramipril, hamile kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Bu yüzden tedaviye başlanmadan önce, hamilelik durumu değerlendirilmelidir.

ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olduğu hallerde hamilelikten kaçınılmalıdır.

Hasta hamile kalmak isterse, ADE inhibitörleri ile tedavi kesilmelidir; örneğin başka bir tedavi yöntemi ile değiştirilebilir.

Hasta tedavi sırasında hamile kalırsa, ramipril tedavisi mümkün olan en kısa sürede ADE inhibitörleri içermeyen başka bir tedavi rejimi ile değiştirilmelidir. Aksi takdirde fetüse zarar verme riski doğar.

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde ramipril kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığı için ramipril tavsiye edilmez ve özellikle yenidoğan veya erken doğan bebekleri emzirme döneminde, güvenliği kanıtlanmış alternatif tedavi yöntemleri tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçan, tavşan ve maymunlardaki üreme toksikolojisi çalışmaları herhangi bir teratojenik özellik ortaya çıkarmamıştır.

Fertilite, erkek ve dişi sıçanlarda bozulmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı advers etkiler (örn. baş dönmesi, dengesizlik hissi gibi kan basıncındaki düşüşün bazı semptomları) hastanın konsantrasyon ve tepki verme yetilerini bozabilir, bu yüzden, bu yetilerin kullanımın özel önemi olan durumlarda (örn. bir motorlu araç ya da makine kullanımı) bir risk teşkil eder.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ramiprilin güvenlik profili sürekli kuru öksürük ve hipotansiyona bağlı reaksiyonları içerir. Ciddi advers reaksiyonlar anjiyoödem, hiperkalemi, renal ya da hepatik bozukluk, pankreatit, şiddetli deri reaksiyonları ve nötrojeni/agranülositozu içerir.

Advers etkiler MedDRA sistemine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>		Eozinofili	Lökosit hücresi sayısında azalma (nötrojeni veya agranülositoz dahil), eritrosit sayısında azalma, hemoglobinde azalma, trombosit		Kemik iliği yetersizliği, pansitopeni, hemolitik anemi

			sayısında düşüş		
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i>					Anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar (ADE inhibisyonunda böcek venomuna karşı ciddi anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar artmaktadır), antinükleer antikor artışı
<i>Endokrin hastalıklar</i>					Uygunsuz antidiüretik hormon salıverilmesi sendromu (SIADH)
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i>	Kan potasyum düzeyinde artış	Anoreksi, iştah azalması			Kan sodyum düzeyinde düşüş
<i>Psikiyatrik hastalıklar</i>		Depresif duygu durum, anksiyete, sinirlilik, somnolans dâhil olmak üzere uyku bozuklukları (sersemlik, uyku hali)	Konfüzyonel durum		Dikkat bozuklukları
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	Baş ağrısı, baş dönmesi	Vertigo, parestezi, disgözi (tat bozuklukları), agözi (tat alma duyusu kaybı)	Tremor, denge bozukluğu		İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil olmak üzere serebral iskemik, psikomotor

					becerilerde bozukluk (reaksiyonların bozulması), yanma hissi, parozmi (koku bozuklukları)
<i>Göz hastalıkları</i>		Görme bulanıklığı dahil görme bozuklukları	Konjunktivit		
<i>Kulak ve iç kulak hastalıkları</i>			İşitme bozukluğu, kulak çınlaması		
<i>Kardiyak hastalıklar</i>		Angina pectoris veya miyokard infarktüsü dahil olmak üzere miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, palpasyonlar, periferik ödem			
<i>Vasküler hastalıklar</i>	Hipotansiyon, ortostatik kan basıncı düşüşü (ortostatik regülasyon bozukluğu), senkop	Cilt kızarması	Vasküler stenoz, hipoperfüzyon (perfüzyon bozukluklarının alevlenmesi), vaskülit		Raynaud fenomeni
<i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</i>	Prodüktif olmayan gıcık yapan öksürük, bronşit, sinüzit, dispne	Burun tıkanıklığı, astımın şiddetlenmesi dâhil olmak üzere bronkospazm			
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>	Gastrointestinal enflamasyon (gastrointestinal kanaldaki	Fatal pankreatit (ADE inhibitörleri ile fatal sonuç	Glossit		Aftöz stomatit (oral kavitedeki enflamatuvar reaksiyonlar)

	enflamatuvar reaksiyonlar), sindirim bozuklukları, abdominal rahatsızlık, dispepsi, diyare, bulantı, kusma	veren olgular çok istisnai olarak bildirilmiştir), pankreas enzimlerinde artış, ince bağırsakta anjiyoödem, gastrit dahil üst abdominal ağrı, konstipasyon, ağız kuruluğu			
<i>Hepatobiliyer hastalıklar</i>		Karaciğer enzimi ve/veya konjuge bilirubin artışı	Kolestatik sarılık, Hepatoselüler zarar		Akut karaciğer yetersizliği, kolestatik veya hepatosellüler hasar (çok nadir fatal sonuçlanabilir.)
<i>Deri ve derialtı dokusu hastalıkları</i>	Özellikle makülo-papüler döküntü	Fatal sonuçlanabilen anjiyoödem (çok istisnai olarak, anjiyoödemden kaynaklanan hava yolu tıkanıklığı fatal sonuç verebilmektedir) prurit, hiperhidroz (terleme)	Eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onikoliz	Fotosensitivite reaksiyonu	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, pemfigus, psöriazisin şiddetlenmesi, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, alopesi
<i>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</i>	Kas spazmları (kas krampları), miyalji	Artralji			
<i>Böbrek ve idrar</i>		Akut böbrek yetersizliği			

<i>hastalıkları</i>		dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar çıkışında artış, önceden mevcut olan proteinürinin kötüleşmesi, kan üre artışı, kan kreatininde artış			
<i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</i>		Geçici erektil impotans, libido azalması			Jinekomasti
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>	Göğüs ağrısı, bitkinlik (yorgunluk)	Pireksi (ateş)	Asteni (zayıflık)		

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler: Doz aşımı, aşırı periferik vazodilatasyon (belirgin hipotansiyon, şok ile), bradikardi, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Tedavi: Örneğin, mide lavajı, adsorbanların uygulanması, sodyum sülfat ile (mümkünse ilk 30 dakika içinde) primer detoksifikasyon: Hipotansiyon durumunda, sıvı ve tuz açığının kapatılmasına ek olarak, α 1-adrenerjik agonistler (örn. norepinefrin, dopamin) ve sadece bazı nadir araştırma laboratuvarında mevcut olan anjiyotensin II (anjiyotensinamid) uygulamaları, dikkate alınmalıdır.

Ramipril ya da ramiprilatın eliminasyonunu hızlandırmada, zorlu diürezin, idrar pH'ındaki değişimin ya da diyalizin etkisi ile ilgili hiçbir deneyim mevcut değildir. Ancak eğer, diyaliz ya da hemofiltrasyonun uygulanması düşünülüyorsa Bölüm 4.3'e bakınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri
ATC kodu: C09AA05

Etki mekanizması

Prodrug ramiprilin aktif metaboliti olan ramiprilat, dipeptidilkarboksipeptidaz I enzimini (eşanlamları: anjiyotensin-dönüştürücü enzim; kinaz II) inhibe etmektedir. Bu enzim plazma ve dokuda anjiyotensin I'in aktif vazokonstriktör madde anjiyotensin II'ye dönüşmesini ve ayrıca aktif vazodilatatör bradikininin yıkımını katalize etmektedir. Azalmış anjiyotensin II oluşumu ve bradikinin yıkımının inhibisyonu vazodilatasyona yol açmaktadır.

Anjiyotensin II aynı zamanda aldosteron salıverilmesini de stimüle ettiğinden, ramiprilat, aldosteron sekresyonunda bir azalmaya neden olmaktadır. Bradikinin aktivitesindeki bu artış, hayvan deneylerinde gözlenen kalbi koruyucu ve endotelyumu koruyucu etkilere büyük olasılıkla katkıda bulunmaktadır. Bunun ayrıca belirli bazı istenmeyen etkilerden (örn. gıcık öksürüğü) ne ölçüde sorumlu olduğu henüz saptanmamıştır.

ADE inhibitörleri düşük renin hipertansiyonu olan hastalarda bile etkilidir. ADE inhibitörü monoterapisine ortalama yanıtın siyah (Afro-Karayip) hipertansif hastalarda (çoğunlukla düşük renin hipertansif popülasyon) siyah olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.

Farmakodinamik etkiler

Ramipril uygulaması periferik arter direncinde belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. Genel olarak, renal plazma akışında ve glomerüler filtrasyon hızında önemli hiçbir değişiklik yoktur.

Hipertansiyonu olan hastalara ramipril uygulaması, kalp atım hızında telafi edici bir artış olmaksızın sırtüstü ve ayakta kan basıncında bir azalmaya yol açmaktadır.

Hastaların çoğunda tek dozun antihipertansif etki başlangıcı oral uygulamadan 1–2 saat sonra belirgin olarak görülmektedir. Tek dozun pik etkisine çoğunlukla oral uygulamadan 3–6 saat sonra ulaşılmaktadır. Tek dozun antihipertansif etkisi çoğunlukla 24 saat sürmektedir.

Ramipril ile devam eden tedavinin maksimum antihipertansif etkisi genellikle 3 ila 4 hafta sonra belirgin olarak görülmektedir. İki yıl devam eden uzun süreli tedavide antihipertansif etkinin korunduğu gösterilmiştir.

Ramiprilin aniden kesilmesi kan basıncında hızlı ve aşırı bir rebound artışa yol açmamaktadır.

Kalp yetmezliği

Diüretik ve opsiyonel kardiyak glikozitlerle geleneksel tedaviye ek olarak kullanılan ramiprilin New York Kalp Derneği fonksiyonel sınırlandırmasına göre sınıf II-IV kalp yetmezliği olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. İlaç kalp hemodinamiği üzerinde yararlı etkilere

sahiptir (sol ve sağ ventriküler dolma basınçlarında azalma, toplam periferik vasküler dirençte azalma, kardiyak verimde artış ve kardiyak indekste düzelme). Nöroendokrin aktivasyonu da azaltmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kardiyovasküler koruma/Nefroproteksiyon

En az 9200 hastada standart tedaviye ramiprilin eklendiği plasebo kontrollü bir koruma çalışması (HOPE çalışması) yürütülmüştür. Aterotrombotik kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı, inme ya da periferik vasküler hastalığı öyküsü) ya da diabetes mellitus nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski artmış ve en az bir ek risk faktörü (belgelenmiş mikroalbuminüri, hipertansiyon, total kolesterol düzeyi yüksekliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi düşüklüğü ya da sigara) olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışma ramiprilin, tek başına ya da birleşik miyokard enfarktüsü, kardiyovasküler nedenlerle ölüm ve inme (primer birleşik olaylar) insidansını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir.

HOPE çalışması: Temel bulgular

	Ramipril	Plasebo	Rölatif risk (%95 güvenlik aralığı)	p-değeri
	%	%		
Tüm hastalar	n=4.645	n=4.652		
Primer birleşik olay	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
<i>Miyokard enfarktüsü</i>	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
<i>Kardiyovasküler nedenlerle ölüm</i>	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
<i>İnme</i>	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
Sekonder sonlanım noktaları				
<i>Herhangi bir nedenle ölüm</i>	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
<i>Revaskülarizasyon ihtiyacı</i>	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
<i>Stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatış</i>	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
<i>Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış</i>	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
<i>Diyabet ile ilişkili komplikasyon</i>	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

HOPE çalışmasının önceden belirlenmiş bir alt çalışması olan MICRO-HOPE çalışmasında, 55 yaş ve üzerinde (yaş üst sınırı yoktur) ve çoğunda tip 2 diyabet (ve diğer KV risk faktörlerinden en az biri) olan normotansif ya da hipertansif 3577 hastada güncel tıbbi tedaviye ek olarak kullanılan 10 mg ramiprilin etkisi plasebo ile karşılaştırılmıştır.

Primer analiz ramipril grubunda 117 (% 6.5) ve plasebo grubunda 149 (% 8.4) katılımcıda açık nefropati geliştiğini göstermiştir (RRR % 24; % 95 GA [3-40], p = 0.027).

REIN çalışması çok merkezli, randomize, çift kör paralel grup, plasebo kontrollü çalışma olup kronik diyabete bağlı olmayan nefropati nedeniyle hafif (ortalama üriner protein atılımı > 1 ve < 3 g/24 saat) ya da şiddetli proteinürisi (≥ 3 g/24 saat) olan 352 normotansif ya da hipertansif hastada (18-70 yaş) ramipril tedavisinin glomerüler fonksiyon hızında (GFR) azalma oranına etkisini araştırmıştır. Her iki alt popülasyon da prospektif olarak tabakalandırılmıştır.

En şiddetli proteinürisi olan hastaların (ramipril grubundaki yarar nedeniyle tabaka erken bozulmuştur) temel analizi aylık ortalama GFR azalmasının Ramipril ile plaseboya göre daha düşük olduğunu göstermiştir (-0.54 (0.66) vs. -0.88 (1.03) ml/dak/ay, p = 0.038). Gruplar arası fark ayda 0.34 [0.03-0.65] ve yılda yaklaşık 4 ml/dak. olmuştur; ramipril grubundaki hastaların %23.1'i birleşik sekonder sonlanım noktasına (başlangıç serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması ve/veya son evre böbrek hastalığı (SEBH) gelişerek diyaliz ya da renal transplantasyon ihtiyacı) ulaşırken bu oran plasebo grubunda %45.5 olmuştur (p = 0.02).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Akut miyokard enfarktüsünden sonra sekonder koruma

AIRE çalışması belgelenmiş miyokard enfarktüsü ardından kalp yetmezliğinin geçici/kalıcı klinik belirtileri olan en az 2000 hasta ile yürütülmüştür. Ramipril tedavisi akut miyokard enfarktüsü ardından 3-10 günde başlanmıştır. Çalışma ortalama 15 aylık izlemde mortalite oranının ramipril ile tedavi edilen hastalarda %16.9 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %22.6 olduğunu göstermiştir. Mutlak mortalite azalması %5.7 ve rölatif risk azalması %27 (%95 GA[%11-40]) olarak hesaplanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hipertansiyonu olan (%73 primer hipertansiyon) 6-16 yaş arasında 244 pediyatrik hastayı içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada hastalar vücut ağırlığı temelinde yetişkinlerde 1.25 mg, 5 mg ve 20 mg ile elde edilen plazma ramiprilat konsantrasyonuna göre ya düşük/orta ya da yüksek doz ramipril kullanmıştır. 4 hafta sonunda ramipril sistolik kan basıncında düşüş sonlanım noktası açısından etkisiz bulunurken en yüksek dozda diyastolik kan basıncını düşürmüştür. Doğrulanmış hipertansiyonu olan çocuklarda orta ve yüksek dozlarda ramipril hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını anlamlı düzeyde düşürmüştür.

Bu etki hipertansiyonu olan (%75 primer hipertansiyon) 6-16 yaş arasında 218 pediyatrik hastayı içeren randomize, çift kör, tedavi bırakılması ve 4 haftalık doz artırılması çalışmasında gözlenmemiştir; test edilen üç doz düzeyinde [vücut ağırlığına göre düşük (0.625 mg – 2.5 mg), orta (2.5 mg – 10 mg) ya da yüksek doz (5 mg – 20 mg)] diyastolik ve sistolik kan basıncında orta dereceli fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir rebound (kan basıncının başlangıç düzeyinde dönmesi) gözlenmiştir. Ramipril çalışılan pediyatrik popülasyonda doğrusal doz yanıt ilişkisi göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Ramipril, oral uygulamayı takiben hızla emilmektedir. Atılım yollarından yalnızca biri olan idrarda radyoaktivitenin ölçülmesi ile ramiprilin emiliminin en az %56 olduğu gösterilmiştir. Ramipril'in yemek ile aynı zamanda alınmasının emilimi üzerine etkili olmadığı belirlenmiştir.

Dağılım

Ön ilaç ramipril hepatic ilk geçiş sonrasında büyük oranda metabolize edilir, bu metabolizma ramipril'in tek aktif metaboliti olan ramiprilatın oluşumu için gereklidir (temelde karaciğerde meydana gelen hidroliz). Ramiprilatın bu aktivasyonunun yanı sıra, ramipril glukronize edilerek ramipril diketopiperazine (ester) dönüştürülmektedir. Ramiprilat da glukronize edilerek ramiprilat diketopiperazine (asit) dönüştürülmektedir.

Ön ilacın bu aktivasyon/metabolizasyonu sonucunda, oral olarak uygulanan ramipril'in biyoyararlanımı yaklaşık olarak %20'dir.

Ramipril ve ramiprilatın proteine bağlanma oranı sırasıyla, yaklaşık %73 ve %56'dır.

Biyotransformasyon

2.5 ve 5 mg ramipril'in oral yoldan uygulanmasından sonra, ramiprilatın biyoyararlanımı, aynı dozlarda intravenöz uygulamalarından sonraki yararlanımına kıyasla yaklaşık %45'tir.

Ramiprilatın plazma konsantrasyonunun azalması polifazik bir şekilde olmaktadır. Başlangıç dağılım ve atılım fazının yarılanma ömrü yaklaşık olarak 1 saattir. Bunu, bir ara faz (yarılanma ömrü yaklaşık olarak 15 saat) ve plazma ramiprilat konsantrasyonlarının çok düşük ve yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 4-5 gün olduğu bir terminal faz izlemektedir. Bu terminal faz, ramiprilatın ADE'ye yakın fakat doyurulabilen bağlanmasının yavaş çözülmesine bağlıdır.

Bu uzun terminal faza karşın, 2.5 mg ya da daha yüksek dozlardaki ramipril'in günde tek doz halinde uygulanması ile ramiprilatın sabit durum plazma konsantrasyonları yaklaşık 4 gün sonra elde edilebilmektedir.

Ramipril oral uygulamadan 1 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişmektedir. Ramipril'in eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Ramiprilatın doruk plazma konsantrasyonlarına, ramiprilin oral yoldan uygulanmasından 2-4 saat sonra erişilir.

Dozaj ile ilişkili olan "etkin" yarılanma ömrü, çoğul doz durumlarında 13 ila 17 saattir.

Eliminasyon

Metabolitler esas olarak renal yol ile atılır.

Ramiprilat plazma konsantrasyonu polifazik olarak azalır. Anjiyotensin dönüştürücü enzime güçlü ve doyurulabilir biçimde bağlanması ve yavaş ayrılması nedeniyle ramiprilat çok düşük plazma konsantrasyonlarında uzun süreli bir terminal eliminasyon fazı gösterir.

Günde tek doz çoklu ramipril kullanımında ramiprilat konsantrasyonunun etkili yarılanma ömrü 5-10 mg doz aralığında 13-17 saat ve 1.25-2.5 mg doz aralığında daha uzundur. Bu fark enzimin ramiprilata bağlanmasındaki doyunluk kapasitesi ile ilişkilidir.

Tek doz ramipril sonrasında anne sütünde ramipril ve metaboliti saptanamayan düzeylerde dir. Fakat çoklu dozdaki etki bilinmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

65–76 yaşları arasındaki sağlıklı deneklerde, ramipril ve ramiprilatın kinetiği genç deneklerdekine benzerdir.

Böbrek yetersizliği olan hastalar:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ramiprilatın böbrek yoluyla atılımı azalmaktadır ve böbrek ramiprilat klerensi orantısal olarak kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bunun sonucunda ramiprilatın plazma konsantrasyonları artmakta ve normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylere kıyasla daha yavaş azalmaktadır.

Karaciğer yetersizliği olan hastalar:

Yüksek doz (10mg) ramipril uygulandığı zaman karaciğer fonksiyon bozukluğu ramiprilin ramiprilata aktivasyonunu geciktirmektedir ve bunun sonucunda ramipril plazma düzeyleri yükselmekte ve ramiprilatın atılımı yavaşlamaktadır.

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalar:

Sağlıklı bireylerde ve hipertansif hastalarda olduğu gibi konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda da 2 hafta boyunca günde bir kez 5 mg ramiprilin oral yoldan uygulanmasından sonra, ramipril ve ramiprilat ile ilişkili birikimlere rastlanmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Kemirgenlerde ve köpeklerde oral ramipril uygulamalarında akut toksisite görülmemiştir.

Kronik toksisite

Kronik uygulamaları kapsayan çalışmalar sıçanlar, köpekler ve maymunlar üzerinde yürütülmüştür. Üç türde de plazma elektrolitlerinde kayma ve kan tablosu değişiklikleri saptanmıştır.

Köpek ve maymunlarda 250 mg/kg/gün dozlarda ramiprilin farmakodinamik aktivitesinin bir görünümü olarak jukstaglomerular aparatta belirgin büyüme gözlenmiştir.

Sıçan, köpek ve maymunlarda sırasıyla 2, 2.5 ve 8 mg/kg/gün dozlar zararlı etki gözlenmeksizin tolere edilmiştir.

Üreme toksisitesi

Sıçan, tavşan ve maymunlardaki üreme toksikolojisi çalışmaları herhangi bir teratojenik özellik ortaya çıkarmamıştır.

Fertilite, erkek ve dişi sıçanlarda bozulmamıştır.

Fetal ve laktasyon dönemindeki dişi sıçanlara 50 mg/kg/vücut ağırlığı ya da üzerindeki günlük dozlarda uygulanan ramipril, yavrularda geri dönüşsüz böbrek hasarına (renal pelviste dilatasyon) yol açmıştır.

Mutajenite

Çeşitli test sistemleri kullanılarak yapılan yoğun mutajenite araştırmalarında ramipril mutajenik ya da genotoksik özellik açısından herhangi bir belirti göstermemiştir.

Tek doz ramipril uygulanan çok genç sıçanlarda geri dönüşsüz böbrek hasarı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta LM

4 no'lu sert jelatin kapsül: Kırmızı-kırmızı

Boyar Maddeler:

FD&C Red 3

Kırmızı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Al folyo blister ambalaj içinde 28 kapsül

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç Sanayii ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.Basın Ekspres Cad.

No: 1 Kat:1 34303

Küçükçekmece - İstanbul

Tel: 0 212 692 92 20

Fax: 0 212 697 07 96

8. RUHSAT NUMARASI

222/30

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ