

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELİX 5 mg çentikli tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ramipril 5 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çentikli tablet.

Beyaz veya hemen hemen beyaz, çentikli oblong tablet.

İkiye bölünebilir çentikli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon, Konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler 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 infarktüsü, 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).

- Diyabetik ve non-diyabetik nefropati

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DELİX 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 DELİX'tir. 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 DELİX 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 DELİX'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 artırılacaksa, 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 DELİX'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 DELİX) ve herhangi bir doz artışında dikkatli olunması önerilir.

— Miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm riskinin azaltılması

Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 2,5 mg'dır. Tolerabiliteye bağlı olarak, doz kademeli olarak arttırılmalıdır. 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 klirensi <0,6 mL/saniye olarak tanımlanan şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar yeterince araştırılmamıştır.

— Diyabetik ve non-diyabetik nefropati tedavisi:

Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 1,25 mg DELİX'tir. Hastanın cevabına bağlı olarak doz günde 1 kez 5 mg idame dozuna kadar artırılabilir.

Günde 1 kez 5 mg üzerindeki dozlar kontrollü klinik çalışmalarda yeterince araştırılmamıştır. Kreatinin klirensi <0,6 mL/saniye olarak tanımlanan şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar yeterince araştırılmamıştır.

Uygulama şekli:

DELİX tabletleri, yemekler sırasında veya yemekten önce/sonra yeterli miktarda sıvı ile (yaklaşık ½ bardak su) bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi (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 DELİX ile başlanır. Böyle vakalarda uygulanacak en yüksek günlük doz 5 mg'dır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda DELİX 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:

DELİX'in çocuklarda, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz hastalarında (kreatinin klirensi 20 mL/dk'dan düşük olanlar, vücut yüzey alanı başına 1,73 m²) kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılamamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda günde 1,25 mg DELİX 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 DELİX 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 bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalar.
- Anjiyoödem geçmişi olan hastalar (kalıtsal, idiyopatik veya ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) ile geçmiş bir anjiyoödemle ilgili olarak).
- Eş zamanlı olarak sakubitril/valsartan tedavisi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler (bkz. Bölüm 4.5)
- Belirgin bilateral renal arter stenozu veya tek bir böbrekte arter stenozu olan hastalar.
- Hamilelerde
- Hipotansif ya da hemodinamik olarak instabil durumda olan hastalar.
- DELİX ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Özel popülasyonlar:****Gebelik:**

Ramipril gibi ADE inhibitörleri veya Anjiyotensin II reseptör antagonistleri (AIIRA) gebelik sırasında kullanıma başlatılmamalıdır. Devam etmekte olan ADE inhibitörü/ AIIRA tedavisinin zorunlu olduğu düşünülmüyorsa, gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlilik profili olan alternatif bir anti-hipertansif tedaviye geçmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörü/ AIIRA tedavisi derhal durdurulmalı ve mümkünse, alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Belirli hipotansiyon riski taşıyan hastalar:

- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi yoğun şekilde aktive olan hastalar

Özellikle bir ADE inhibitörü ya da birlikte bir diüretigin ilk kez verildiği ya da ilk kez doz artışı yapıldığı zaman, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi yoğun şekilde aktive hastalar, ADE inhibisyonuna bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ve kan basıncında akut belirgin düşme riski altındadırlar. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin belirgin aktivasyonuna karşı tedbir alınmalı ve örneğin aşağıdaki durumlarda, kan basıncı izlemi dahil tıbbi kontrol uygulanmalıdır:

- Şiddetli hipertanyonu bulunan hastalar
- Dekompanse konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
- Hemodinamikle ilişkili sol ventrikül içeri ya da dışarı akımında engel olan hastalarda (örn. aort ya da mitral kapak stenozu).
- İkinci fonksiyonel böbrekle unilateral renal arter stenozu olan hastalar
- Sıvı ya da tuz kaybı olan ya da olabilecek hastalarda (diüretik kullanan hastalar dahil)
- Karaciğer sirozu ve/veya asit olan hastalar
- Majör ameliyat geçiren hastalarda veya hipotansiyon oluşturan ajanlarla uygulanan anestezi sırasında

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).

- Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual 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.

- Miyokard infarktüsü sonrası geçici veya kalıcı kalp yetmezliği:

- Akut hipotansiyon durumunda kardiyak veya serebral iskemi riski olan hastalar: Tedavinin başlangıç fazı özel tıbbi kontrol gerektirir.

Yaşlılar:

bkz. Bölüm 4.2.

Ameliyat:

Ramipril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavinin, mümkünse ameliyattan bir gün önce kesilmesi önerilir.

Renal fonksiyonun izlenmesi:

Renal fonksiyon tedavinin öncesinde ve tedavi boyunca değerlendirilmeli ve özellikle tedavinin ilk haftalarında doz ayarlaması yapılmalıdır. Renal bozukluğu olan hastalarda özellikle dikkatli izlem gereklidir (bkz. Bölüm 4.2). Özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ya da bir renal transplant sonrası, renal fonksiyonda bozulma riski bulunmaktadır.

Anjiyoödem:

Ramipril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). ADE inhibitörlerinin anjiyoödeme (örneğin solunum bozukluğu ile beraber veya

solunum bozukluğu olmaksızın solunum yollarında veya dilde şişme) neden olabilen mTOR (rapamisin'inin memeli hedefi) inhibitörleri (örn. temsirolimus, sirolimus, everolimus), vildagliptin veya neprilisin (NEP) inhibitörleri (örn. rasekadotril) ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırabilir. Sakubitril/valsartan ile ADE inhibitörlerinin ramiprilin eş zamanlı olarak kullanımı anjiyoödem riskini artırdığından kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Anjiyoödem durumunda DELİX kesilmelidir. Derhal acil durum tedavisi başlatılmalıdır. Hastanın, hastaneye yatırılarak en az 12-24 saat gözlenmesi ve ancak semptomların tam olarak giderilmesi halinde hastaneden çıkarılması tavsiye edilir.

DELİX dahil ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalar karın ağrısıyla (bulantı veya kusmanın eşlik ettiği veya etmediği) başvurmuştur.

Desensitizasyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar:

ADE inhibisyonu altında, böcek zehirlerine ve diğer alerjenlere karşı oluşabilecek anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların olasılığı ve şiddeti artar. Desensitizasyon öncesi DELİX'in geçici bir süre kesilmesi düşünülmelidir.

Elektrolit izlemesi – Hiperkalemi:

DELİX dahil ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişme riski olan hastalar, renal yetmezliği olan hastaları, yaşı yüksek hastaları (> 70 yaş), kontrol edilmeyen diabetes mellitusu olanları veya potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler ve diğer plazma potasyum arttırıcı aktif maddeler kullananları, veya dehidrasyon, akut kardiyak dekompanasyon, metabolik asidoz gibi rahatsızlık durumlarını içerir. Yukarıda belirtilen ajanların eş zamanlı kullanılması uygun bulunmuşsa, serum potasyumunun düzenli olarak izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Elektrolit izlemesi - Hiponatremi:

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.

Nötropeni/agranülositoz:

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) ve 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 anjiyoödeme 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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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).

Kontrendike kombinasyonlar:

ADE inhibitörleri ile eş zamanlı olarak sakubitril/valsartan kullanımı anjiyoödem riskini artırdığı için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Ramipril tedavisi, son sakubitril/valsartan dozundan sonra 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisi, son DELİX dozundan sonra 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır.

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). Böyle bir tedavi gerekli ise, farklı tipte bir diyaliz membranı veya farklı bir sınıftan antihipertansif ajanın kullanılması dikkate alınmalıdır.

Kullanım önlemleri:

Potasyum tuzları, heparin, potasyum tutucu diüretikler ve diğer plazma potasyumunu artıran etkin maddeler (anjiyotensin II antagonistleri, trimetoprim ve sülfametoksazol ile sabit doz kombinasyonları, takrolimus, siklosporini içerir): Hiperkalemi meydana gelebilir, bu nedenle, serum potasyumunun yakından takip edilmesi önerilir.

Antihipertansif ajanlar (örn. diüretikler) veya kan basıncını düşerebilen diğer ilaçlar (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezikler, akut alkol alımı, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): Hipotansiyon riskinin şiddetlenmesi beklenir (Diüretikler için bkz. Bölüm 4.2) .

Vazopresör semptomimetikler ve DELİX'in antihipertansif etkisini azaltabilecek diğer maddeler (örneğin izoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin): Kan basıncı takibi tavsiye edilmektedir.

Allopurinol, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, prokainamid, sitostatikler ve kan tablosunu değiştirebilen diğer ilaçlar: Hematolojik reaksiyonların olasılığı artar (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum tuzları: ADE inhibitörleri ile lityum atılımını azalabilir dolayısıyla lityuma bağlı toksisitenin artmasına yol açabilir. Bu nedenle lityum seviyeleri izlenmelidir.

İnsülin dahil antidiyabetik ajanlar: Hipoglisemik reaksiyonlara yol açabilir. Kan glikozu takibi tavsiye edilmektedir.

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ve asetilsalisilik asit: DELİX'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).

Neprilisin (NEP) inhibitörleri: ADE inhibitörleri ve rasekadotril gibi NEP inhibitörlerinin eş zamanlı olarak kullanımı ile anjiyoödem riskinde artış raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Sakubitril/valsartan:

Sakubitril/valsartan ile ADE inhibitörlerinin eş zamanlı olarak kullanımı anjiyoödem riskini artırdığından kontrendikedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

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 gebelikten kaçınılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince uygun ve etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır. Kontrasepsiyon yöntemlerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

DELİX, gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Bu yüzden tedaviye başlanmadan önce, hamilelik durumu değerlendirilmelidir.

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyeti takiben teratojenisite riskine dair epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir, ancak, riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Devam eden ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olduğu düşünülmekçe, gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlik profili olan alternatif bir anti-hipertansif *tedaviye* geçmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörü tedavisi derhal durdurulmalı ve mümkünse, alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü / anjiyotensin II reseptör antagonisti (AIIRA) tedavisine maruziyetin, insan fetotoksitesini (azalan renal fonksiyon, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonetal toksisiteyi (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesteri itibarıyla ADE inhibitörüne maruziyet söz konusu olduğunda, renal fonksiyon ve kafatası için ultrason kontrolü önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörü kullanmış olan yeni doğanlar hipotansiyon,

oligüri ve hiperkalemi açısından yakından gözlenmelidir (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde ramipril kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut olmadığı için (bkz. Bölüm 5.2) ramipril tavsiye edilmez ve özellikle yeni doğan veya erken doğan bebekleri emzirme döneminde, güvenliliği 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. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında, veya başka bir preparattan geçiş yapılırken ortaya çıkabilir. İlk dozda veya sonraki doz artışlarında, birkaç saat süresince araç veya makine kullanımı tavsiye edilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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 nötropeni/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
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Eozinofili	Beyaz kan hücresi sayısında azalma (nötropeni veya agranülositoz dahil), kırmızı kan hücresi sayısında azalma, hemoglobinde azalma, trombosit sayısında düşüş		Kemik iliği yetersizliği, pansitopeni, hemolitik anemi

Bağıışıklık sistemi hastalıkları					Anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar, antinükleer antikor artışı
Endokrin hastalıkları					Uygunşuz antidiüretik hormon salıverilmesi sendromu (SIADH)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kan potasyum düzeyinde artışı	Anoreksi, iştah azalması			Kan sodyum düzeyinde düşüş
Psikiyatrik hastalıkları		Depresif duygu durum, anksiyete, sinirlilik, huzursuzluk, somnolans dâhil olmak üzere uyku bozuklukları	Konfüzyonel durum		Dikkat bozuklukları
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi	Vertigo, parestezi, disguzi, aguzi	Tremor, denge bozukluğu		İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil olmak üzere serebral iskemi, psikomotor becerilerde bozukluk, yanma hissi, parozmi
Göz hastalıkları		Görme bulanıklığı dahil görme bozuklukları	Konjonktivit		
Kulak ve iç kulak hastalıkları			İşitme bozukluğu, kulak çınlaması		
Kardiyak hastalıkları		Angina pektoris veya miyokard infarktüsü dahil olmak üzere			

		miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, palpasyonlar, periferik ödem			
Vasküler hastalıkları	Hipotansiyon, ortostatik kan basıncı düşüşü, senkop	Cilt kızarması	Vasküler stenoz, hipoperfüzyon, vaskülit		Raynaud fenomeni
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Prodüktif olmayan gıcık yapan öksürük, bronşit, sinüzit, dispne	Burun tıkanıklığı, astımın şiddetlenmesi dâhil olmak üzere bronkospazm			
Gastro-intestinal hastalıkları	Gastro-intestinal enflamasyon, sindirim bozuklukları, abdominal rahatsızlık, dispepsi, diyare, bulantı, kusma,	Pankreatit (ADE inhibitörleri ile fatal sonuç veren olgular çok istisnai olarak bildirilmiştir), pankreas enzimlerinde artış, ince bağırsakta anjiyoödem, gastrit dahil üst abdominal ağrı, konstipasyon, ağız kuruluğu	Glossit		Aftöz stomatit
Hepato-bilier hastalıkları		Karaciğer enzimi ve/veya konjuge bilirubin artışı	Kolestatik sarılık, hepatoselüler hasar		Akut karaciğer yetmezliği, kolestatik veya sitolitik hepatit (çok nadir fatal sonuçlanabilir.)
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Özellikle makülo-papüler döküntü	Anjiyoödem (çok istisnai olarak, anjiyoödemden kaynaklanan hava yolu tıkanıklığı fatal sonuç verebilmektedir)	Eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onikoliz	Foto-sensitivite reaksiyonu	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme, pemfigus,

		prurit, hiperhidroz			psöriazisin şiddetlenmesi, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, alopesi
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas spazmları, miyalji	Artralji			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere renal bozukluk, idrar çıkışında artış, önceden mevcut olan proteinürinin kötüleşmesi, kan üre artışı, kan kreatininde artış			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Geçici erektil impotans, libido azalması			Jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Göğüs ağrısı, bitkinlik	Pireksi	Asteni		

Pediyatrik popülasyon

Ramiprilin güvenliliği, 2-16 yaş arasındaki 325 çocuk ve adolesanda, 2 klinik çalışmada izlenmiştir. Advers olayların yapısı ve şiddeti yetişkinlerdekine benzer olmakla birlikte, aşağıdakilerin sıklığı çocuklarda daha yüksek olmuştur:

- Taşikardi, nazal konjesyon ve rinit pediyatrik popülasyonda ‘yaygın’, yetişkinlerde ‘yaygın olmayan’,
- Konjonktivit pediyatrik popülasyonda ‘yaygın’, yetişkinlerde ‘seyrek’,
- Tremor ve ürtiker pediyatrik popülasyonda ‘yaygın olmayan’, yetişkinlerde ‘seyrek’ olmuştur.

Ramiprilin pediyatrik popülasyondaki genel güvenlilik profili, yetişkinlerdeki güvenlilik profilinden anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

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 bildirilmesi 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: ADE inhibitörleriyle doz aşımı, aşırı periferik vazodilatasyon (belirgin hipotansiyon, şok ile), bradikardi, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine yol açabilir.

Tedavi: Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Önerilen önlemler primer detoksifikasyon (mide lavajı, adsorbanların uygulanması) ve α_1 -adrenerjik agonistler veya anjiyotensin II (anjiyotensinamid) uygulamalarını içeren hemodinamik stabilitenin sağlanmasına yönelik önlemleri içerir. Ramiprilin aktif metaboliti ramiprilatın genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılması zayıftır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, sade
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 vazodilatör 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. 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

Antihipertansif özellikler:

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 dolum basınçlarında azalma, toplam periferik vasküler dirençte azalma, kardiyak verimde artış ve kardiyak indekste düzelme). Nöroendokrin aktivasyonu da azaltmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

Kardiyovasküler koruma/Nefroproteksiyon

En az 9.200 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	17,8	0,78 (0,7-0,86)	<0,001
<i>Miyokard enfarktüsü</i>	9,9	12,3	0,0 (0,7-0,9)	<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	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatış</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,1)	NS
<i>Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış</i>	3,2	3,5	0,88 (0,7-1,1)	0,25
<i>Dişabet 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 dişabet (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 gastrointestinal kanaldan hızla emilmektedir: ramipril doruk plazma konsantrasyonlarına bir saat içinde ulaşılır. İdrar geri kazanımına dayanarak ramiprilin emiliminin en az % 56 olduğu gösterilmiştir ve gastrointestinal kanalda yiyecek bulunmasından anlamlı bir şekilde etkilenmemektedir. Aktif metabolit ramiprilatın 2,5 mg ve 5 mg ramipril oral uygulamasını takiben biyoyararlanımı % 45'tir.

Ramiprilin tek aktif metaboliti olan ramiprilatın doruk plazma konsantrasyonlarına, ramipril alımından 2 – 4 saat sonra ulaşılır. Ramipril genel dozu ile günlük bir doz uygulamasından sonra ramiprilatın kararlı durum plazma konsantrasyonlarına tedavinin yaklaşık dördüncü gününde ulaşılır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Ramipril neredeyse tamamen ramiprilata, diketopiperazin esteri, diketopiperazin asidi, ve ramipril ve ramiprilatın glukorinidlerine metabolize olur.

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 doygunluk kapasitesi ile ilişkilidir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Yeterli veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik hastalar:

Yeterli veri mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2):

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 yetmezliği olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2):

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hepatik esteraz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak, ramiprilin ramiprilata metabolize olması gecikmiş ve bu hastalarda ramipril plazma seviyeleri yükselmiştir. Bununla beraber, bu hastalardaki ramiprilat doruk konsantrasyonları, normal hepatik fonksiyona sahip hastalarda görülenlerden farklı olmamıştır.

Laktasyon:

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

Pediyatrik popülasyon:

Ramiprilin farmakokinetik profili 2- 16 yaşlarında, ağırlıkları ≥ 10 kg olan, 30 hipertansif pediyatrik hastada çalışılmıştır. 0,05 ile 0,2 mg/kg dozlarında sonra, ramipril hızla ve geniş bir ölçüde ramiprilata metabolize olmuştur. Ramiprilat doruk plazma konsantrasyonlarına 2-3 saat içinde ulaşılmıştır. Ramiprilat klirensi vücut ağırlığı logaritması ile ($p<0,01$) ve aynı zamanda doz ile ($p<0,001$) yüksek oranda ilişkilidir. Her bir doz grubunda çocukların yaşı arttıkça klirens ve dağılım hacmi artmıştır. Çocuklarda 0,05 mg/kg doz ile elde edilen maruziyet, 5 mg ramipril ile tedavi edilen yetişkinlerdeki ile benzer olmuştur. Çocuklarda 0,2 mg/kg doz, yetişkinlerde maksimum önerilen doz olan 10 mg'dan daha yüksek maruziyet seviyeleri ile sonuçlanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 jukstaglomerüler 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 testlerinde 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metilselüloz

Prejelatine mısır nişastası

Mikrokristalize selüloz

Sodyum stearil fumarat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan uzakta saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

DELİX çentikli tabletler PVC/Alu blister ambalajlarda 28 ve 90 adet olarak kullanıma sunulmuştur.

28 tablet içeren her kutuda her biri 14 çentikli tablet içeren 2 blister kart bulunmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

196/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.06.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 01.06.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ