

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDACE 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ramipril 5 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat 4,00 mg

Sodyum stearil fumarat 0,40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çentikli tablet.

Beyaz renkli, oblong, düz, iki yüzü çentikli, bir yüzünde 'R 5' yazılı bölünebilir tablet.

Tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde azalma

55 yaş ve üzerinde koroner arter hastalığı, inme, periferik vasküler hastalık veya diabet 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.

- Diyabetik ve non-diyabetik nefropati

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj istenilen antihipertansif etkiye ve hastanın ilaca karşı olan 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. Alman 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 SANDACE'dir. Hastanın cevabına bağlı olarak doz artırılabilir. Eğer doz artırılacak olursa, dozun 1-2 haftalık aralarla iki katma çıkarılması önerilir. Günlük 2.5 mg veya daha yüksek bir SANDACE 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 SANDACE'dir. 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 SANDACE'dir.

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 SANDACE) 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, mutad 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 SANDACE'dir. 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:

SANDACE tabletler 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 SANDACE ile başlanır. Böyle vakalarda uygulanacak en yüksek günlük doz 5 mg'dır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda SANDACE 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 dir.

Pediyatrik popülasyon:

SANDACE'in çocuklarda, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve dializ 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 SANDACE 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 akışım eksilmesi), sıvı veya tuz kaybı tamamen düzeltilmemiş, şiddetli hipertansiyon durumlarında azaltılmış başlangıç dozu olarak 1.25 mg ramipril düşünülmelidir.

Önceden diüretik tedavisi görmüş hastalarda SANDACE 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:

- Ramipril'e, diğer ACE inhibitörlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlık 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.
- Hamilelik.
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler ve ACE 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

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

- Anjiyoödem – Baş, Boyun ve Ekstremiteler:

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

ACE 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 (subkütan 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:

ACE 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 ACE inhibitörü kesildikten sonra düzelmiştir.

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

SANDACE ile tedavi, devamlı tıbbi gözetim gerektirir.

– Hiper-stimüle renin anjiyotensin sistemli hastalar:

Hiper-stimüle renin-anjiyotensin sistemli hastaların tedavisinde, özel tedbirler alınmalıdır (Bkz. bölüm 4.2). Özellikle bir ACE inhibitörü ya da birlikte bir diüretik'in ilk kez verildiği ya da ilk kez doz artışı yapıldığı zaman, bu tür hastalar, ACE 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, SANDACE 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 SANDACE 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 ACE inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir. (Bkz bölüm 4.2)

– Böbrek fonksiyonunun izlenmesi:

Özellikle ACE 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 potasyumun düzenli olarak takip edilmesi tavsiye edilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum potasyum düzeyinin daha sık takip edilmesi gerekir.

– Hematolojik izleme

Olası bir lökopeninin tespitine olanak tanımak için beyaz kan hücre sayımının takibi tavsiye edilmektedir. Tedavinin başlangıç evresinde ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte kolajen hastalığı olanlarda (örn. lupus eritematoz ya da skleroderma) ya da kan sayımında değişikliklere yol açabilecek diğer ilaçlarla tedavi edilenlerde daha sık takip önerilmektedir. (Bkz. bölüm 4.8).

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aliskiren:

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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)

Tavsiye edilmeyen etkileşimler:

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 antidepressanlar, anestezikler): 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, SANDACE'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 ACE 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):

ACE 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:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (örn. İndometasin) ve asetilsalisilik asit: SANDACE'in antihipertansif etkisinin zayıflaması beklenmektedir. Ayrıca, ACE inhibitörlerinin ve NSAID'lerin birlikte kullanılması, böbrek fonksiyonun kötüleşme riskinin artmasına ve serum potasyumunda bir artışa yol açabilir.

Heparin:

Serum potasyum konsantrasyonunda artış mümkündür.

Alkol:

Artmış vazodilatasyon. SANDACE alkolün etkisini arttırabilir.

Tuz:

Yüksek gıdasal tuz alımı SANDACE'in antihipertansif etkisini zayıflatabilir.

Desensitizasyon tedavisi:

ACE inhibisyonu altında, böcek zehirlerine 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)

SANDACE gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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

ACE inhibitörü tedavisinin zorunlu olduğu hallerde hamilelikten kaçınılmalıdır.

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

Hasta tedavi sırasında hamile kalırsa, ramipril tedavisi mümkün olan en kısa sürede ACE 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 yeni doğan 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.

Fetal ve laktasyon dönemindeki dişi sıçanlara 50 mg/kg/vücut ağırlığı ya da üzerindeki günlük dozlarda uygulanan ramipril, bebekte geri dönüşümsüz böbrek hasarı oluşturmuştur.

ACE inhibitörleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde olan kadınlara uygulandığında, fetüs ve yeni doğan bebekte zararlı etkiler bildirilmiştir. Bu etkiler arasında, - bazen oligohidramniyoz (muhtemelen bozuk fetal böbrek fonksiyonlarının bir dışavurumu olarak) ile birlikte- kraniyofasyal deformiteler, pulmoner hipoplaziler, fetal ekstremiteler kontraktürleri, hipotansiyon, anüri, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği ve ölüm sayılabilir. İnsanlarda, prematürite, intrauterin büyüme gecikmesi ve persistan ductus Botalli bildirilmiştir; ancak bu fenomenlerin ACE inhibitörlerine maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı kesin değildir.

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

SANDACE bir antihipertansif olduğu için, birçok advers etkisi, adrenerjik kontr-regülasyon ya da organ hipoperfüzyonuyla sonuçlanan kan basıncı düşürücü etkisine göre ikincil etkilerdir. Diğer birçok etkisi (örn. elektrolit denge üzerindeki etkiler, bazı anafilaktoid reaksiyonlar ya da mukus membranlarının inflamatuvar reaksiyonları), ACE inhibisyonu ya da bu ilaç sınıfının diğer farmakolojik etkilerinden kaynaklanır.

Advers etkiler MedDRA sistemine göre sıralandırılmışlardır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $<1/1000$); çok seyrek ($<1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar		Angina pektoris veya miyokard infarktüsü dahil olmak üzere miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, palpasyonlar, periferik ödem			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Eozinofili	Lökosit hücresi sayısında azalma (nötropeni veya agranülositoz dahil), eritrosit sayısında azalma, hemoglobinde azalma, trombosit sayısında düşüş		Kemik iliği yetersizliği, pansitopeni, hemolitik anemi
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi	Vertigo, parestezi, disgezia (tat bozuklukları), agezia (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)

Göz hastalıkları		Görme bulanıklığı dahil görme bozuklukları	Konjunktivit		
Kulak ve labirent hastalıkları			İşitme bozukluğu, tinnitus		
Solunum sistemi, toraks ve mediasten hastalıkları	Prodüktif olmayan gıcık yapan öksürük, bronşit, sinüzit, dispne	Burun tıkanıklığı, astımın şiddetlenmesi dâhil olmak üzere bronkospazm			
Gastro-intestinal hastalıklar	Gastrointestinal enflamasyon (gastrointestinal kanaldaki enflamatuvar reaksiyonlar), sindirim bozuklukları, abdominal rahatsızlık, dispepsi, diyare, bulantı, kusma	Fatal pankreatit (ACE 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 (oral kavitedeki enflamatuvar reaksiyonlar)
Böbrek ve üriner sistem hastalıkları		Akut böbrek yetersizliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar çıkışında artış, önceden mevcut olan proteinürinin kötüleşmesi, kan üre artışı, kan kreatininde artış			
Deri ve subkutan doku hastalıkları	Özellikle makülo-papülerde raş	Fatal sonuçlanabilen anjiyoödem (çok istisnai olarak,	Eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onikoliz	Fotosensitivite reaksiyonu,	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson

		anjiyoödemden kaynaklanan hava yolu tıkanıklığı fatal sonuç verebilmektedir) pruritus, hiperhidrozis (terleme)			sendromu, eritema multiforme, pemfigus, psoriasisın şiddetlenmesi, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, alopesi
Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları	Kas spazmları (kas krampları), miyalji	Artralji			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kan potasyum düzeyinde artış	Anoreksi, iştah azalması			Kan sodyum düzeyinde düşüş
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon, ortostatik kan basıncı düşüşü (ortostatik regülasyon bozukluğu), senkop	Cilt kızarması	Vasküler stenoz, hipoperfüzyon (perfüzyon bozukluklarının alevlenmesi), vaskülit		Raynaud fenomeni,
Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki hastalıklar	Göğüs ağrısı, bitkinlik (yorgunluk)	Pireksi (ateş)	Asteni (zayıflık)		
İmmün sistem hastalıkları					Anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar (ACE inhibisyonunda insect venoma karşı ciddi anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar artmaktadır), antinükleer antikor artışı
Hepato-biliyer hastalıklar		Karaciğer enzimi ve/veya konjuge bilirubin artışı	Kolestatik sarılık, Hepatoselüler zarar.		Akut karaciğer yetersizliği, kolestatik veya hepatoselüler hasar (çok nadir fatal sonuçlanabilir.)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Geçici erektil impotans, libido azalması,			Jinekomasti
Psikiyatrik hastalıklar		Depresif duygu durum, anksiyete, sinirlilik, somnolans dâhil olmak üzere uyku bozuklukları (sersemlik, uyku hali)	Konfüzyonel durum		Dikkat bozuklukları

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 ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 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 bradikininin yıkımının inhibisyonu vazodilatasyona yol açmaktadır.

Anjiyotensin II aynı zamanda aldosteron salımını da stimüle ettiğinden, ramiprilat, aldosteron sekresyonunda bir azalmaya neden olmaktadır. Bradikininin 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.

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

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.

AIRE Akut İnfarktüste Ramipril Etkinliği) Araştırması, kalp yetmezliği klinik olarak kanıtlanmış, akut miyokard infarktüsü sonrası 3-10 gün içinde ramipril ile tedaviye başlanan hastalarda, mortalite riskinin plaseboya göre % 27 oranında azaldığını göstermiştir. Yapılan analizler ile tahmin edilen riskler olan ani ölüm oranında % 30, ağır/dirençli kalp yetmezliği gelişme oranında ise % 23 gerileme olduğu saptanmıştır. Miyokard infarktüsü sonrası kalp yetmezliği nedeni ile hastanede yatma ise % 26 oranında azalmıştır.

Ramipril, non-diyabetik ya da diyabetik belirgin nefropatili hastalarda böbrek yetmezliğinin ilerleme ve son-dönem böbrek yetmezliği gelişme hızını dolayısıyla da diyalize ya da böbrek transplantasyonuna duyulan ihtiyacı azaltır. Ramipril, non-diyabetik ya da başlangıç evresindeki diyabetik nefropati hastalarında albümin atılım hızını azaltır.

Vasküler hastalıklara (örn. manifest koroner kalp hastalığı, inme öyküsü, periferik vasküler hastalık öyküsü) ya da en az bir başka kardiyovasküler risk faktörünün (mikroalbuminüri, hipertansiyon, yükselmiş total kolesterol düzeyleri, düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyleri, sigara içme) eşlik ettiği diabetes mellitusa bağlanabilen kardiyovasküler risk faktörlerinde bir artış bulunan 55 yaş veya üzerindeki hastalarda gerçekleştirilen beş yıl süreli plasebo kontrollü bir araştırma olan Kalp Sonuçları Önleme Değerlendirme Araştırmasında [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)], ramipril standart tedaviye ek olarak 4.645 hastaya koruyucu bir bazda uygulanmıştır. Bu araştırma, ramiprilin miyokard infarktüsü, inme ya da kardiyovasküler ölüm insidansını son derece anlamlı bir tarzda azalttığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, ramipril gerek toplam mortaliteyi gerek revaskülarizasyon gereksinimini azaltmakta ve konjestif kalp yetersizliği başlangıcını ve ilerlemesini geciktirmektedir. Toplam popülasyonda ve diyabetik hastalarda, ramipril nefropati gelişme riskini azaltmaktadır. Ramipril ayrıca mikroalbuminürinin ortaya çıkmasını

da anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu etkiler hem hipertansif hem normotansif hastalarda gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Emilim:

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

Dağılım:

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

İntravenöz uygulamadan sonra, ramiprilin sistemik dağılım hacmi yaklaşık 90 litre ve ramiprilat'ın rölatif sistemik dağılım hacmi yaklaşık 500 litredir.

Biyotransformasyon:

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

Ramiprilat'ın 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, ramiprilat'ın ACE'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. Ramiprilat'ın pik plazma konsantrasyonlarına, ramipril'in oral yoldan uygulanmasından 2-4 saat sonra erişilir.

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

Eliminasyon:

Radyoaktif olarak işaretlenen 10 mg ramipril'in oral yoldan uygulanmasını takiben toplam radyoaktivitenin yaklaşık %40'ı feçes ile %60'ı ise idrar ile atılmaktadır. Ramiprilin intravenöz yoldan uygulanmasından sonra dozların yaklaşık olarak %50-60'ı ise açıkça non-renal yollar ile atılmaktadır. Ramiprilat'ın intravenöz yoldan uygulanmasını takiben bu

maddelerin ve metabolitlerinin yaklaşık %70'i idrarda saptanmaktadır ki, bu da ramiprilat'ın %30 oranında non-renal yollardan atıldığı göstermektedir. Safra kesesi drenajı yapılan hastalara 5 mg ramipril oral yoldan uygulandıktan sonra, ilk 24 saat boyunca, ramipril ve metabolitlerinin idrar ve safra ile aynı miktarda atıldığı görülmüştür. İdrar ve safrada belirlenen metabolitlerin yaklaşık %80-90'ı ramiprilat ya da ramiprilat metaboliti olarak tanımlanmıştır. Ramipril glukuronid ve ramipril diketopiperazin toplam miktarın %10-20'sini temsil ederken, metabolize edilmemiş ramipril yaklaşık %2 kadarını temsil etmektedir.

Süt veren hayvanlar üzerindeki çalışmalar, ramipril'in süte geçtiğini göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

65-76 yaşları arasındaki sağlıklı deneklerde, ramipril ve ramiprilat'ın kinetiği genç deneklerdekine benzerdir.

Böbrek yetersizliği olan hastalar:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ramiprilat'ın böbrek yoluyla atılımı azalmaktadır ve böbrek ramiprilat klirensi orantısal olarak kreatinin klirensi ile ilişkilidir. Bunun sonucunda ramiprilat'ın 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 ramipril'in ramiprilat'a 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 ramipril'in oral yoldan uygulanmasından sonra, ramipril ve ramiprilat ile ilişkili birikimlere rastlanmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Fareler ve sıçanlarda 10.000 mg/kg vücut ağırlığını ve beagle köpeklerinde 1000 mg/kg vücut ağırlığını aşan dozlarda, LD₅₀ ile ramipril'in oral uygulamalarında akut toksisite görülmemiştir.

Kronik toksisite

Kronik uygulamaları kapsayan çalışmalar sıçanlar, köpekler ve maymunlar üzerinde yürütülmüştür. Sıçanlarda, 40 mg/kg/vücut ağırlığı olarak verilen günlük dozlar plazma elektrolitlerinde kaymalara ve anemiye yol açmaktadır. Günde 3.2 mg/kg/vücut ağırlığı ya da daha yüksek doz uygulamalarında, renal morfolojide (distal, tübüler atrofi) değişiklikler olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Ancak, bu etkiler farmakodinamik terimlerle açıklanabilir ve bu maddenin dahil olduğu sınıfın özelliğidir.

2 mg/kg/vücut ağırlığı dozunda uygulamalar sıçanlar tarafından herhangi bir toksik etki görülmesizin tolere edilmiştir. Tübüler atrofiye sıçanlarda rastlanmış, ancak köpekler ve maymunlarda ortaya çıkmamıştır.

Ramipril'in farmakodinamik etkinliğinin bir dışavurumu olarak (azalmış anjotensin II oluşumuna bir reaksiyon olarak artmış renin oluşumu belirtisi), özellikle 250 mg/kg vücut ağırlığı ya da üstündeki günlük dozlarda, köpekler ve maymunlarda belirgin derecede jukstaglomerüler aparat büyümesi görülmüştür. Plazma elektrolit kaymaları ve kan tablosu değişikliklerine ait belirtiler de köpek ve maymunlarda ortaya çıkmıştır.

Köpekler ve maymunlar herhangi bir zararlı etki ortaya çıkmadan sırasıyla 2.5 mg/kg vücut ağırlığı ve 8 mg/kg vücut ağırlığı günlük dozlarında uygulamaları tolere etmişlerdir.

Üreme toksikolojisi

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, bebekte geri dönüşümsüz böbrek hasarı oluşturmuştur.

ACE inhibitörleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde olan kadınlara uygulandığında, fetus ve yeni doğan bebekte zararlı etkiler bildirilmiştir. Bu etkiler arasında, - bazen oligohidramnion (muhtemelen bozuk fetal böbrek fonksiyonlarının bir dışavurumu olarak) ile birlikte- kraniofasyal deformiteler, pulmoner hipoplaziler, fetal ekstremitte kontraktürleri, hipotansiyon, anüri, geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği ve ölüm sayılabilir. İnsanlarda, prematürite, intrauterin büyüme gecikmesi ve persistan ductus Botalli bildirilmiştir; ancak bu fenomenlerin ACE inhibitörlerine maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkıp çıkmadığı kesin değildir.

İmmünotoksikoloji

Toksikoloji çalışmalarında, ramipril'in herhangi bir immünolojik etki gösterdiğine ilişkin bir belirti ortaya çıkmamıştır.

Mutajenite

Çeşitli test sistemleri kullanılarak yapılan yoğun mutajenite araştırmalarda ramipril'in mutajenik ya da genotoksik özellikler taşıdığına ilişkin herhangi bir belirti ortaya çıkmamıştır.

Karsinojenite

Sıçanlar ve farelerde yapılan uzun dönemli çalışmalarda, tümorojenik etkiye ilişkin herhangi bir belirti ortaya çıkmamıştır.

Sıçanlarda görülen oksifilik hücreli renal tübüller ve oksifilik hücreli hiperplazik tübüller, neoplastik ya da preneoplastik yanıt olmaktan çok, fonksiyonel remorfolojik değişikliklere verilen bir yanıt olarak değerlendirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidrojen karbonat

Mikrokristalize selüloz

Prejelatinize nişasta

Hypromellose

Sodyum stearil fumarat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SANDACE tabletler Al/AI blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

Her kutuda 28 tablet 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Küçükkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad.

No:15A 34750 Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

211/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.05.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ