

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RALİKS PROTECT 10 mg Kapsül

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde: Her bir kapsül 10 mg Ramipril ihtiva eder.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3- FARMASÖTİK FORM

Kapsül;

4 no'lu kırmızı-kırmızı sert jelatin kapsül

4 – KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Esansiyel hipertansiyon,
 - Konjestif kalp yetmezliği,
 - Miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskinde azalma sağlamak için.
- Bu endikasyon için 55 yaş ve üzerinde koroner arter hastalığı, inme, periferik damar hastalığı ya da diyabet ile birlikte en az bir kardiyovasküler risk faktörü bulunan (Hipertansiyon, artmış kolesterol düzeyi, düşük HDL düzeyi, sigara kullanımı veya mikroalbuminüri) hastalarda miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm riskini azaltmada endikedir. Bu endikasyonda ihtiyaç duyulan diğer tedaviler (antihipertansif, antiplatelet ve lipid düşürücü tedaviler) ek olarak kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Doz istenilen antihipertansif etkiye ve hastanın ilaca toleransına bağlıdır, hastalığın derecesine göre ayarlanır. Ramipril tedavisi uzun süreli bir tedavidir. Doktor tedavisi 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 10 mg'dır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygulanacak en yüksek günlük doz günde 1 defa 5 mg'dır.

Bu tedavi ayarlamasını hekim her hasta için bireysel olarak yapar. Önceden diüretik tedavisi gören hastalar için başlangıç dozu genel olarak günde 1.25 mg'dır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Raliks 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.

Konjestif kalp yetmezliği tedavisi:

Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 2.5 mg Raliks'dir. 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 Raliks dozuna ihtiyaç duyulursa, bu tek doz halinde veya ikiye bölünmüş olarak alınabilir. İzin verilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır.

Kreatinin klerensi değerleri (Vücut yüzey alanı 1.73 m²) dakikada 20-50 ml arasında bulunan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda başlangıç dozu genellikle 1.25 mg'a düşürülür.

Bu tür vakalarda izin verilen en yüksek günlük doz 5 mg'dır

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Raliks 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.

Yeni miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalarda önerilen başlangıç dozu sabah ve akşam 2.5 mg olmak üzere, günde 5 mg Raliks'tir.

Her iki durumda da, hastanın tedaviye vereceği cevaba bağlı olarak, doz daha sonra artırılabilir. Eğer doz artırılacaksa, dozun 1 ile 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 Raliks'tir.

Miyokard enfarktüsünün hemen ardından gelişen ağır kalp yetmezliği hastalarının tedavisine karar verilecek olursa, tedavinin mümkün olan en düşük dozla başlatılması önerilir.

Miyokard enfarktüsü, inme veya kadiyovasküler ölümün önlenmesi:

Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 2.5 mg'dır. Doz kademeli olarak arttırılmalıdır. Bir hafta sonra doz iki katına çıkartılmalıdır. Üç hafta sonra, mutad idame dozu olan 10 mg için doz tekrar iki katına çıkartılmalıdır.

Raliks Protect 10 mg kapsülleri, yemekler sırasında veya yemekten önce/sonra yeterli miktarda sıvı ile çiğnmeden bütün olarak yutulmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Raliks'in aşağıda belirtilen durumlarda alınması uygun değildir.

- Raliks'e veya yardımcı maddelere karşı aşırı hassasiyeti olanlarda. Diğer ADE inhibitörlerine karşı duyarlı olanlarda.
- Daha evvel başka ilaçlarla uygulanan hipertansiyon tedavisinde ortaya allerjik reaksiyonlar çıkmış ise yüzde, dilde dudaklarda şişme, nefes alamama zorluğu (anjionörotik ödem) gibi.
- Bilateral veya tek böbrekte renal arter stenozu (hemodinamik etkili) olanlarda
- Mitral kapak veya aort darlığı olanlarda
- Düşük kan basıncı olanlarda (aşırı hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski) gibi.

Tedavi altındaki hastalara diyaliz yapılması gerektiğinde bazı özel kan filtrelerinin kullanılmaması (poliakrorilonitril zarlar) gerekmektedir. Bu gibi filtreler kullanıldığında anafilaktik şoka benzer reaksiyonlarla karşılaşmıştır. Bu yüzden ramipril kullanan hastalarda acil diyaliz durumunda bu tür membranlar kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ADE inhibitörlerinin hamilelikte kullanımı sakıncalıdır. Hamileliğin 2. ve 3. trimestrinde kullanılması halinde fetusta hasar ve ölüme sebep olabilir. İlaç kullanmaya başlamadan evvel hastanın hamile olup olmadığı tesbit edilmeli ilaç kullanımı esnasında hamile kalınmaması için korunmalıdır. Eğer hamilelik gerçekleşirse tedavi kesilmelidir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri endojen bradikinin ve polipeptidlerin metabolizmasını etkilediğinden, ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda nadiren hayati tehlike yaratan allerjik reaksiyonlar (anafilaktik şok) oluşabilir. Böcek zehirlerine karşı uygulanan hassasiyet giderici tedavi uygulanırken ADE inhibitörü ile tedavi gören hastalarda nadiren hayati tehlike yaratan allerjik reaksiyonlar olabilir . Nadiren, ADE inhibitörleri birden karaciğer nekrozuna kadar ilerleyebilen bazen ölüme neden olabilen bir sendrom ile ilişkilendirilmiştir bu durumda karaciğer enzimlerinde yükselme görülenlerde tedavi kesilmeli ve gerekli tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Raliks ile tedavi esnasında hasta düzenli doktor kontrolü altında bulunmalıdır. Özellikle doz artırımlarında hastanın tansiyonu yakından takip edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce dehidratasyon, hipovolemi veya tuz noksanlığının giderilmesi tavsiye edilir.

Aşağıdaki belirtilen hastaların tedavisinde böbrek fonksiyon bozukluğu ihtimali daha fazla olduğu için tedavi esnasında kontrol altında tutulmalıdırlar.

- Ağır hipertansiyonlu hastalar yada kan basıncını düşürmek için kullanılan diğer ilaçlarla tedavi gören kalp yetmezliği olan hastalarda

- Daha evvel diüretik'lerle tedavi görmüş olanlarda
- Renal arter stenoza olan hastalar
- Sıvı veya sodyum eksikliği olma ihtimali bulunan hastalar
- Kan basıncındaki ani düşüşü tayin etmek ve önlem alabilmek için kan basıncı ölçümü tekrar edilmelidir (özellikle doz artırımlarında). Tansiyon aniden ciddi derecede düşerse, diğer tedbirlerin yanında eksilen sıvı replasmanı yapılmalıdır.

Böbrek fonksiyonları özellikle tedavinin ilk haftalarında kontrol edilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek hastalığı olan böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda dikkatli kontrol gereklidir.

Tedavi gören hastaların ve böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastaların serum potasyum miktarı izlenmeli; aynı zamanda potasyum tutucu diüretiklerle ya da potasyum tuzları ile tedavi edilen hastalar yakın kontrol edilmelidir. Eğer hasta sodyumsuz potasyumlu tuz kullanıyorsa bunun doktora söylenmesi gerekmektedir. Serum sodyum düzeyleri diüretik tedavisi gören hastalarda da düzenli olarak izlenmelidir.

Lökopeni açısından lökosit sayılarının düzenli olarak takip edilmesi önerilir . Böyle bir durumda immün yetmezlik belirtileri ve kanama eğilimi ortaya çıkacağından kan tablosu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Anjionörotik ödem yüzde şişme, dilde kabarma, yutma, nefes alma güçlüğü ile ortaya çıkacağından bu ihtimal göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi durumlarda derhal doktora başvurmalı ve bir sonraki ramipril dozu alınmamalıdır.

Ramipril'in çocuklarda, böbrek fonksiyonu bozulan (1.73m^2 vücut yüzeyi için kreatinin klerensi dakikada 20 ml'den daha düşük) ve diyalizdeki hastalarda kullanımının güvenliğine ve etkisine dair henüz yeterli bilgi mevcut değildir.

4.5 Diğer tıbbi Ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri

Ramipril aşağıda belirtilen etken maddelerle kullanıldığında şu etkileşimler olabilir:

Kan tablosunu değiştirebilen diğer ilaçlarla (Allopurinol, immünsüpresif ilaçlar, kortikosteroidler, prokainamid, sitostatikler) birlikte kullanıldığında kan tablosu değişikliği olasılığını artırır.

Antidiyabetik ajanlarda birlikte kullanıldığında (örn; insülin ve sülfonilüre deriveleri) yüksek kan şekerindeki düşme ihtimali dikkate alınmalıdır. Antihipertansif ajanlar (örn; diüretikler) veya antihipertansif etkili diğer ilaçlar (örn; nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezikler) birlikte kullanıldığında antihipertansif etkinin artma ihtimali vardır. Potasyum tuzları,

potasyum tutucu diüretikler veya heparin ile birlikte verildiğinde serumdaki potasyum konsantrasyonunda bir artış olabileceği düşünülmelidir.

Potasyum tuzları ramipril ile birlikte uygulanmamalıdır. ADE inhibitörleri olası olarak lityum atılımını azaltmaktadır. Bu durum serumdaki lityum düzeylerinin artmasına ve lityuma bağlı kardiyotoksik ve nörotoksik etki riskinin artmasına yol açabilir.

Asetilsalisilik asit ve indometazin gibi nonsteroid antienflamatuar ilaçları kullanan hastalarda kan basıncını düşürücü etkinin azalması ve akut böbrek yetmezliği gelişimi tıpkı diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi göz önünde tutulmalıdır.

Ramipril alkolün etkisini potansiyalize edebilir. Diyetle yüksek miktarda tuz alımı ramipril'in antihipertansif etkisini azaltabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi hamileliğin ilk trimestrde C, ikinci ve üçüncü trimestrde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ramipril'in gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Raliks Kapsül gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

ADE inhibitörlerinin gebelik döneminde kullanımı fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Raliks gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Ramipril anne sütüne geçtiğinden gebelik döneminde kullanılması tavsiye edilmez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif ilaçlar gibi ramipril tedavisi sırasında araç veya makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

Kan basıncının düşmesi konsantrasyon bozukluklarına sebep olabileceğinden dikkat gerektiren makine kullanımlarını güçleştirebilir. Tedavinin başında bu durum daha sık görülebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Kan basıncı : Genel antihipertansif uygulamalarında görüldüğü gibi tedavi başlangıcında bazen tansiyon düşüklüğüne bağlı sersemlik ve reflekslerde yavaşlama, halsizlik, zayıflık ve baş dönmesi gibi belirtiler görülebilir.

Taşikardi, palpasyon, denge bozuklukları, bulantı, terleme, kulak çınlaması, işitme bozukluğu, görme güçlüğü, baş ağrısı, anksiyete , sersemlik ve uyku hali gibi yan etkiler görülebilir ve senkop oluşabilir.

Çok nadir olarak, aritmi oluşabilir. Ramipril alındıktan dozu yükseltildikten sonra kan basıncında arzu edilmeyen düşüşler olabilir.

Kan basıncındaki belirgin düşüş bazen şoka sebep olabilir ancak bu daha çok aşağıda belirtilen durumlarda görülür:

- Ağır ve ciddi hipertansiyonlu hastalarda
- Hipertansiyonla beraber ağır kalp yetmezliği olanlarda
- Daha evvel diüretik tedavisi görmüş olanlarda
- Tuz ve sıvı kaybı olanlarda
- Renal arter stenozu olanlarda

Kan basıncındaki düşüşler koroner kalp hastalığı olanlarda kan akımında yavaşlama olabileceğinden bu organlarda (beyin’de dahil) iskemi oluşabilir. Bunlar geçici iskemi nöbeti ve miyokardiyal infarktüs veya angina pectoris ile komplike hale gelebilir. Yeterli kan basıncına ve sıvı dengesine ulaşıldığında, ramipril tedavisine devam edilebilir.

Böbrek ve tuz dengesi: Ramipril tedavisi sırasında, böbrek fonksiyonlarında bozulma olabilir, bazen akut böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bu durum özellikle :

- Renovasküler hastalığı olan hastalarda
- Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda
- Kalp yetmezliğinin eşlik ettiği hastalarda, kan basıncında daha belirgin düşmeyle birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu belirtisi olarak, serumdaki kreatinin ve üre bulguları artabilir.

Eğer daha evvel proteinüri varsa bu bulgular ağırlaşabilir. Bununla beraber, diabetik nefropati hastalarda renal protein salınımı da azalabilir.

Anjiyotensin II oluşumu ve aldosteron salgılanmasındaki azalma serumdaki sodyum konsantrasyonunda bir düşmeye potasyum konsantrasyonunda ise bir artışa sebep olabilir, buna esasen renal fonksiyon bozukluğu olanlarda (örneğin; diabetik nefropatiye bağlı) veya ilaçla birlikte potasyum tutucu diüretikler uygulandığında rastlanır.

Başlangıçta; kardiyak performansın iyileşmesiyle birlikte idrar çıkışında bir artış olabilir.

Deri, kan damarları, anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar:

Çok nadiren bazı durumlarda ADE inhibitörleri anjionörotik ödeme sebep olabilir. Bu gibi durumlarda acilen tedavi kesilmelidir. Anjionörotik ödem, özellikle yüz, dil, boğaz veya larenks bölgesinde şişkinlikle kendini belli eder. Bu durum hayati tehlikeye haiz olabilir ve acil önlemlerin alınmasını gerektirir. Daha hafif non-anjionörotik ödemin ortaya çıkması da mümkündür. Örn; ayak bileğinde ayrıca aşağıdaki deri ve mukoza reaksiyonları oluşabilir.

Derinin ısı hissiyle beraber kızarması, konjunktivit, kaşınma, ürtiker, nadir olarak makulopapüler ve likenoid egzama ve deri reaksiyonları, saç dökülmesi ışığa karşı cilt duyarlılığı ve azalan veya kuvvetlenen Raynaud fenomeni.

Diğer ADE inhibitörleriyle, sedef hastalığı veya pemfigus ekzantemi ve enantemi ve onikoliz görülmüştür.

Kaşıntılı ve ürtiker durumunda derhal bir doktora başvurulmalıdır. Anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonların görülme ihtimali ve ciddiyeti (bazen hayati tehdit edici, hızla başlayan alerjik veya alerjik reaksiyonlar) ADE inhibitörlerinin etkisi ile artabilir. Desensibilizasyon uygulanırken bunun gözönünde bulundurulması gerekir.

Solunum sistemi: ADE inhibisyonuna bağlı olarak kuru bir öksürük oluşabilir. Bu, genellikle geceleri ve hasta yataken artış gösterebilir. Daha sık olarak kadınlarda ve sigara içmeyen kişilerde görülmektedir. Bazı durumlarda öksürük nedeniyle ADE inhibitörü tedavisini tamamen bırakılmak veya bir başka ADE inhibitörü ilaca geçilmesi gerekebilir.

Yine ADE inhibisyonuna bağlı olarak, rinit, sinüzit, bronşit ve özellikle kuru öksürüklü hastalarda bronkospazm ortaya çıkabilir. Nefes almada güçlük olduğu durumunda derhal doktora başvurulmalıdır.

Sindirim sistemi: Ağız kuruluğu, ağız içi mukozasının tahrişi veya enflamasyonu, sindirim bozuklukları, konstipasyon, diyare, bulantı ve kusma, karın ağrısı, üst abdominal rahatsızlık . Pankreatit, karaciğer enzimlerinde ve/veya serum bilirubinde yükselme, kolestatik sarılık (safra pigment salgısının azalmasına bağlı sarılık), karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğunun diğer formları ve hepatit gibi sindirim sistemi reaksiyonları gelişebilir.

Kan tablosu: Kan tablosunda aşağıdaki değişiklikler olabilir:

Eritrosit, trombosit ve lökosit sayısında hemoglobin değerinde azalma (bunlar değişik derecelerde olabilir). ADE inhibitörleriyle tedavi esnasında kemik iliği depresyonu ve pansitopeni görülebilir.

Diğer advers reaksiyonlar: Baş ağrısı, huzursuzluk, tremor, uyku bozuklukları, konfüzyon, iştah azalması, anksiyete hissi, parestezi, tat alma bozukluğu (örn; metalik tat) tat almada

azalma, kas krampları ve aşırı düşük kan basıncında genellikle olabildiği gibi erektil impotans ve libido azalması görülebilir.

Vaskülit, miyalji, artralji, ateş ve eozinofili de oluşabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşağıda belirtilen semptomlar ortaya çıkabilir:

Şiddetli hipotansiyon, şok, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetersizliği.

Tedavi, ilacın ne zaman ve nasıl alındığına ve semptomların tipi ve şiddetine bağlı olarak düzenlenmektedir.

Henüz emilmemiş olan ramipril'in elimine edilmesi için gereken yapılmalıdır. (örneğin: gastrik lavaj, absorbe edici maddelerin uygulanması sodyum sülfat; mümkünse bu uygulamaların ilk 30 dakika içinde yapılması gerekmektedir.)

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin Dönüştürü Enzim (ADE) İnhibitörleri

ATC kodu: C09AA05

Raliks'in aktif maddesi olan ramipril uzun etkili bir angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür. Biyolojik aktif metaboliti Ramiprilat'tır. Ramipril ve ramiprilat angiotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe eder. ADE, angiotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiotensin II'ye dönüşümünü katalize eder. Angiotensin II, aynı zamanda adrenal korteks'ten aldosteron salınımını uyarır. ADE'nin inhibisyonu, plazma angiotensin II'nin azalması ve böylece vazopresör aktivite ve aldosteron salınımında azalma ile sonuçlanır. Ramipril'in hipertansiyon üzerindeki etkisi, kısmen dokulardaki ve dolaşımdaki ADE aktivitesinin inhibisyonu ve böylelikle dokularda ve plasmada angiotensin II oluşumunu azaltmasına bağlıdır.

Ramipril'in kan basıncını azaltıcı etki mekanizmasının, başlıca renin angiotensin aldosteron sisteminin baskılanması yolu ile olduğuna inanılırken, düşük renin seviyesi olan hastalarda dahi ramipril antihipertansif etkiye sahiptir. İlacın tansiyon düşürmedeki etkisi alındıktan 1 – 2 saat sonra başlar ve maksimum etkiye 3 – 6 saatte ulaşır. Alınan tek dozun etkisi genelde 24 saat kadar devam eder

2.5 mg veya daha yüksek ramiprilin'in çoğu oral doz alımıyla plazma ADE aktivitesinde, 4 saat boyunca %90'dan fazla düşüş, kalan 24 saat boyunca %80'in üzerinde inhibisyon sağlanır.

Ramipril'in aniden bırakılması kan basıncında ani bir yükselişe sebep olmaz.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

Genel özellikler

Oral uygulamayı takiben, ramipril absorpsiyonu % 50-60 olup, gastrointestinal yolda bulunan yiyeceklerden dolayı absorpsiyon oranı azalmasına rağmen önemli derecede etkilenmez. Karaciğerde aktif metaboliti olan ramiprilat'a hidrolize olur. Ramipril damarlarda vazodilatasyona sebep olduğundan ilaç alındıktan 1-2 saat sonra kan basıncını düşürücü etkisi başlar, maksimum etki yaklaşık 3-6 saat sonra görülür ve önerilen dozlar uygulandığı takdirde bu etki genellikle 24 saat devam eder. Oral uygulama sonrası Ramipril doruk plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşır. Ramiprilat doruk plazma konsantrasyonuna ilacın alımından 2-4 saatte ulaşır. Ramipril'in serum proteinlerine bağlanma oranı %73 ramiprilat'ın serum proteinlerine bağlanma oranı %56'dır. Ramipril, aktif metaboliti Ramiprilat'a neredeyse tamamen metabolize olur. Ramipril ve Ramiprilat'ın kandaki konsantrasyonları artan dozla artar ancak tam olarak doza orantılı değildir. Biyoyararlanımları Ramipril için % 28 ve Ramiprilat için ise % 44'tür.

Ramiprilat'ın plazma konsantrasyonları üç fazlı yol (ilk hızlı azalış, görünür eliminasyon fazı, terminal eliminasyon fazı) ile azalır. Büyük periferel kompartımanlara ve ADE'ye dağılım ile sonradan plazma ve ADE'ye bağlanmanın gerçekleştiği ilk hızlı azalış fazında, yarı ömür 2-4 saattir. Görünür eliminasyon fazı, serbest Ramiprilat klerensine uyar ve 9-18 saat yarı ömrüne sahiptir. Terminal eliminasyon fazı uzamış yarı ömre sahip olup Ramiprilat/ADE kompleksinin bağlanma/ayrılma kinetiklerini gösterir. Günlük 5-10 mg tekrarlayan Ramipril dozu sonrası, Ramiprilat konsantrasyonlarının yarı ömrü terapötik aralık içinde 13-17 saattir. Günlük tek doz uygulama sonrasında Ramiprilat sabit plazma konsantrasyonlarına 4. dozda ulaşır.

Kreatinin klerensi 40 ml/dk/1.73 m² den az olan hastalarda Ramiprilat'ın doruk değerleri yaklaşık ikiye katlanır ve en yüksek seviye 5 katına çıkabilir. Tekrarlayan dozlarda normal renal fonksiyonu olan hastalara göre EAA (eğri altındaki alan) 3-4 katı büyüktür.

Ramipril, Ramiprilat ve diğer metabolitlerin boşaltımı renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azalır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, Ramiprilat metabolizması daha yavaştır. Bununla beraber doruk konsantrasyonları bu hastalarda, normal hepatik fonksiyonlu hastalarda görünenden farklı değildir.

Oral uygulamadan sonra ilacın ve metabolitlerinin yaklaşık % 60'ı idrarda ve yaklaşık % 40'ı feçeste bulunur. Uygulanan miktarın %2'sinden azı değişmemiş Ramipril olarak idrarda bulunur.

5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Gebe sıçan, tavşan ve cynomolgus maymunlarında yapılan çalışmalarda ramiprilin teratogenetik etkisine rastlanmamıştır. mg/ kg bazında insanlarda tavsiye edilen dozlardan 2500 kat (sıçanlarda), 6.25 kat (tavşanlarda) ve 1250 kat (maymunlarda) yüksek dozlarda kullanılmıştır.

Sıçanlarda ramipril, 24 aya kadar 500 mg/kg/ gün dozda 24 ay boyunca ve farelerde 1000 mg/kg/gün dozda 18 ay kullanıldığında tumorojenik etkiye raslanmamıştır.(bu dozlar her iki tür için de vücut yüzey alanı bazında karşılaştırıldığında insanda tavsiye edilen maksimum dozu 200 katıdır.

Ames testinde bakterilerde, farelerde micronucleus testinde , insan hücre dizini DNA sentezinde, Çin hamster over hücre dizininde mutajenik aktiviteye raslanmamıştır. Ramiprilin metabolitleri ve degradasyon ürünleri Ames testinde negatiftir.Sıçanlarda 500mg/kg/ gün gibi yüksek dozlarda fertilité üzerinde olumsuz etki yapmamıştır.

ACE inhibitörleri hamile kadınlarda kullanıldıklarında . fetal ve neonatal morbidite ve mortalite'ye neden olabilirler.Dünya literetüründe 100'den fazla vaka rapor edilmiştir.hamikelik tespit edilir edilmez ACE inhibitörleri bırakılmalıdır. Hamileliğin 2. ve 3. üç ayında ACE inhibitörlerinin kullanılması ile hipotansiyon, yeni doğanda kafatası hipoplazisi, anuri, geridönüşümlü veya geridönüşümsüz böbrek yetmezliği ve ölüm gibi fetal veya neonatal hasarlara neden olur. Oligohydramnios (amniyos sıvısında azalma) rapor edilmiştir. Oligohydramnios fetal renal fonksiyon azalması, fötüsde kol ve backlarda çarpıklılık, craniofacial deformasyonlar (Yüz ve kafatası kemiğinde şekil bozuklukları) ve hipoplastik akciğer gelişimine neden olur.Prematürite, intrauterin büyüme geriliği, ductus arteriosus anomalilikleri rapor edilmiştir.

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

24 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine 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

10.12.2009

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ