

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RACE PLUS 2.5 mg/12.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin maddeler: Her bir tablet 2.5 mg Ramipril ve 12.5 mg Hidroklorotiyazid içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 0,60 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Tabletler oblong, bir yüzü çentikli ve "+ 12.5" baskılı beyaz, beyaza yakın renklidir. Çentiğin amacı tabletin eşit dozlara bölünmesi içindir, tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

-Kombine tedavinin endike olduğu esansiyel hipertansiyonun tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj istenilen antihipertansif etkiye ve hastanın ilaca karşı olan toleransına bağlıdır. RACE PLUS tedavisi uzun süreli bir tedavidir, tedavi süresi doktor tarafından ayarlanır.

Aşağıda belirtilen özel durumlar dışında şu dozaj uygulanır:

Olağan başlangıç dozu : 1 doz 2,5 mg Rampril ve 12,5 mg Hidroklorotiyazid ile başlanır. Gerekirse, doz 2-3 haftalık aralıklarla yükseltilebilir.

İzin verilen maksimum günlük doz: 4 doz 2,5 mg Rampril ve 12,5 mg Hidroklorotiyazid'dir.

Günlük önerilen doz, sabahleyin uygulanacak tek dozdur.

Çoğu zaman günde 1 ya da 2 doz 2,5 mg Rampril ve 12,5 mg Hidroklorotiyazid sonrasında kan basıncı yeterli derecede düşecektir.

Gerektiğinde diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Uygulama şekli:

RACE PLUS oral kullanım içindir, kahvaltı öncesinde, sırasında ya da sonrasında yeterli miktarda su ile (yaklaşık ½ bardak su) çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

1.73 m² vücut yüzey alanı başına kreatinin klirensi 60-30 ml/dak.

Tedaviye sadece günde 1.25 mg ramipril ile başlanır. Derece derece ramipril dozu arttırıldıktan sonra, kombinasyon tedavisine mümkün olan en düşük doz ile başlanır. İzin verilen maksimum günlük doz 2 doz 2.5 mg Rampril ve 12.5 mg Hidroklorotiyazid'dir. Kreatinin klirensi ölçülemediğinde, aşağıdaki formül kullanılarak serumdaki kreatinin miktarından hesaplanabilir.

Erkekler için:

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dak)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times (140 - \text{yaş})}{72 \times \text{serumdaki kreatinin (mg/dl)}}$$

Kadınlar için: Yukarıdaki sonuç 0.85 ile çarpılır.

Diüretik kullanan hastalarda doz: Diüretik kullanan hastalarda, RACE PLUS tedavisine başlanmadan en az 2-3 gün önce veya (diüretik etkisinin sürmesine bağlı olarak) daha uzun bir süre diüretik ilaç kesilmeli veya en azından diüretik dozu azaltılmalıdır.

Doktor, her bir vaka için, bu tip ilaç kesilmesinin veya azaltılmasının mümkün olup olmadığına ve bunun ne kadar sürebileceğine karar verecektir.

Diüretiğin kesilmesi mümkün değilse, tedavinin serbest bir kombinasyonda mümkün olan en az ramipril dozuyla (günde 1.25 mg) başlatılması önerilir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta derecedeki karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedaviye, yakın medikal gözetim altında başlanmalıdır ve günlük maksimum doz 2,5 mg ramipril ve 12,5 mg hidroklorotiyazid'dir. RACE PLUS şiddetli karaciğer bozukluğunda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

RACE PLUS'ın çocuklarda ve 18 yaş altındaki adoselanlarda güvenlik ve etkinlik verileri bakımından yetersiz olması sebebiyle kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Başlangıç dozları düşük olmalıdır ve idame doz titrasyonu fazla aşamalı olmalıdır. Çünkü bu durum çok yaşlılarda ve zayıf kişilerde istenmeyen büyük etkilere sebep olur.

4.3. Kontrendikasyonlar

RACE PLUS aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan hastalarda kontrendikedir:

- Ramipril, hidroklorotiazid, diğer tiazid diüretikleri, sülfonamidler veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda.
- Anjiyonörotik ödem geçmişi olan hastalarda (ayrıca “İstenmeyen etkiler” bölümüne bakınız).
- 1.73 m^2 vücut yüzey alanı başına kreatinin klirensi 30 ml/dak'nın altındaki şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyalizdeki hastalarda (hidroklorotiazid etkisiz).
- Renal arterin hemodinamik etkili stenozu, bilateral arter stenozu veya tek bir böbrekte arter darlığı olan kişilerde.
- Sol ventrikül kan akımında hemodinamik olarak önemli derecede güçlük olan hastalarda (örn. aort veya mitral kapak darlığı).
- RACE PLUS tedavisini takiben kötüleşebilecek belirgin vücut elektrolit içeriği bozukluğu olan hastalarda (örn. hipokalemi, hiponatremi veya hiperkalsemi) (elektrolit bozukluğu ilerlemesi veya hayatı tehdit edici olabilen kan basıncı düşüklüğü veya böbrek yetmezliği riski).
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (sıvı ve tuz dengesizliği riski)
- Gebelik sırasında
- Emziren annelerde

ADE inhibitörü tedavisindeki hastalarda, diyaliz yapılması gerektiğinde bazı yüksek akım membranlarıyla (örn. poliakrilonitril zarlar) kullanılırsa diyalizde şoka kadar gidebilen, hayatı tehdit eden, hızlı başlangıçlı ve alerji benzeri (anafilaktoid) reaksiyonlar bildirilmiştir (membran üreticisinin talimatlarına da bakınız).

RACE PLUS ve bu tip zarların bir arada kullanılmasından (örn. acil durumlarda ve hemofiltrasyon için) dolayı meydana gelebilecek yan etkilerden başka zarlar kullanarak veya ADE inhibitörsüz bir tedaviye geçilerek kaçınılmalıdır.

Benzer reaksiyonlar dekstran sülfatla düşük dansiteli lipoprotein aferezi sırasında gözlenmiştir. Bu nedenle, bu metod ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RACE PLUS tedavisi düzenli tıbbi gözetim gerektirir.

Genellikle tedaviye başlanmadan önce dehidratasyon, hipovolemi veya tuz noksanlığının giderilmesi önerilir (ancak birlikte kalp yetmezliği olan hastalarda bu aşırı volüm yüklenmesi riski göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir).

Kan basıncında görülebilecek belirgin düşme ve olası böbrek fonksiyon bozukluğu ihtimalinin artmış olması sebebiyle aşağıdaki hasta grupları tedavinin başlangıcında ve aynı zamanda da gidişi sırasında dikkatle takip edilmelidir.

- Ağır ve özellikle malign hipertansiyonlu hastalar,
- Hipertansiyonla birlikte ağır kalp yetmezliği olan hastalar,
- Sıvı ve tuz eksikliği olan veya ortaya çıkma ihtimali bulunan hastalar,
- Önceden diüretik ilaçlarla tedavi görmüş hastalar,
- Hemodinamikle ilişkili renal arter stenozu olan hastalar.

İstenmeyen oranda bir kan basıncı düşmesinin belirgin bir risk teşkil edeceği hastalarda dikkatli takip gereklidir. İlk dozdan sonra ve daha sonra her doz yükseltilmesinde kan basıncında ani düşüş olmayana kadar kan basıncı ölçümü tekrar edilmelidir.

Kan basıncı arzu edilmeyecek derecede düşerse, hasta sırtüstü ve ayakları havada olacak şekilde yatırılmalı, diğer tedbirler ile birlikte eksilen sıvı veya hacim replasmanı yapılmalıdır.

Böbrek fonksiyonunun özellikle tedavinin ilk haftalarında kontrol edilmesi önerilir.

RACE PLUS tedavisi serumdaki sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit ve kan glukozunun düzenli olarak izlenmesini gerektirir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastaların serumdaki potasyum miktarının daha sık izlenmesi gereklidir. Aynı zamanda potasyum tutucu

diüretiklerle (örn. spironolakton) veya potasyum tuzlarıyla tedavi edilen hastalar ise çok sık kontrol edilmelidir.

Lökopeni olup olmadığını gözlemek için lökosit sayılarının düzenli olarak takip edilmesi önerilir. Lökopeni kaynaklı immün yetmezlik belirtileri, trombositopeniye bağlı kanama eğiliminin gözlenmesi durumunda da kan tablosu kontrol edilmelidir.

Yüz bölgesinde şişme, dilde kabarma veya yutma, nefes alma güçlüğü durumunda anjiyonörotik ödem ihtimali düşünülmelidir. Hasta bu gibi durumlarda derhal doktora başvurmalı ve bir sonraki RACE PLUS dozunu almamalıdır. Anjiyoödem bağlantılı laringeal ödem hayatı tehdit edici düzeyde olabilir. Dilde, larinkste ve glottiste oluşan ödem hava yolu tıkanmasına neden oluyor ise uygun tedavi olarak (örneğin; derhal deri altı yoldan 1:1000'lik(0.3- 0.5 ml)) epinefrin solüsyonu uygulanmalıdır.

RACE PLUS'ın çocuklardaki kullanımına dair henüz yeterli bilgi mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliğinde

Sıvı elektrolit dengesindeki minör değişikliklerle karaciğer komasını kolaylaştırabilir. Bu yüzden tiyazid diüretikleri karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, ramipril hidroklorotiyazid kombinasyonu da aynı şekilde dikkatli bir uygulamayı gerektirir.

Böbrek yetmezliğinde

Vasküler böbrek hastalığı, önceden mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda dikkatli kontrol gereklidir.

RACE her dozunda 0,035 mg sodyum içerir. Bu miktar eşik değerin (23 mg) altında olduğundan hiçbir yan etki gözlenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RACE PLUS diğer maddeler, ilaçlar veya gıdalarla birlikte kullanıldığında aşağıdaki etkileşimler düşünülmelidir:

Antihipertansif ajanlar ve antihipertansif etkili diğer ilaçlar (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezipler) : Antihipertansif etkinin potansiyalize olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (diüretikler için “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”, “İstenmeyen etkiler” ve “Pozoloji ve uygulama şekli” bölümüne bakınız).

Tuz : Diyetle yüksek miktarda tuz alımıyla antihipertansif etkide olası azalma.

Ağrı ve enflamasyonun kontrolünde muayyen ilaçlar (nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, asetilsalisilik asit ve indometazin gibi) : RACE PLUS etkisinde olası azalma. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların kullanılması bazı hastalarda; kıvrım, potasyum tutucu ve tiyazid diüretiklerin antihipertansif, diüretik ve natriüretik etkilerini azaltabilir. Akut böbrek yetmezliği riski vardır. Yüksek dozda salisilat alınmasından sonra hidroklorotiyazid, salisilatların olası merkezi sinir sistemi toksisitesini artırabilir.

Pressör aminler (örn. epinefrin) :Hidroklorotiyazid, kullanımlarını engelleyecek kadar olmasa bile pressor aminlere yanıtı azaltabilir.

Kortikosteroidler, karbenoksolon, büyük miktarlarda meyan kökü, laksatifler (uzun süreli kullanımda) ve diğer kaliüretik ajanlar: Potasyum ve magnezyum kaybını artırır (hipopotasemi ve hipomagnezemi riski)

Potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, heparin : Serumdaki potasyum konsantrasyonunda yükselme olabilir (“Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız.)

Digitalis preparatları : Elektrolit konsantrasyonundaki değişmelerin (örn. hipokalemi, hipomagnezemi) bir sonucu olarak digitalis toksisitesinde olası artış.

Lityum tuzları : Lityum tuzlarının atılmasında azalma serumda artan lityum düzeylerine sebep olabilir ve lityumun kardiyotoksik ve nörotoksik etki riskini artırabilir (lityum düzeyinin düzenli olarak takip edilmesi gereklidir). Lityum genellikle diüretiklerle birlikte verilmemelidir.

Allopurinol, immünsüpressif ilaçlar, ACTH, prokainamid, sitostatikler ve kan tablosunu değiştirebilen diğer maddeler: Kan tablosu değişikliği olasılığını artırırlar. Kortikosteroidler ve ACTH elektrolit açılığını özellikle hipokalemiyi arttırabilir.

Metildopa : Hemoliz gelişebilir.

Antidiyabetik ajanlar (insülin ve sülfonilüre deriveleri gibi kan şekerini düşürücü ilaçlarla tedavi) : Antidiyabetiklerin etkisinde olası azalma. Antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanıldığında doz ayarlamasına gerek olabilir.

Enteral uygulanmış iyon değiştiriciler, kolestiramin gibi : Anyonik reçinelerin varlığında hidroklorotiyazidin absorpsiyonu bozulabilir. Kolestiramin ve kolestipol reçinelerinin tek dozları hidroklorotiyazide bağlanarak gastrointestinal sistemden absorpsiyonunu sırasıyla %85 ve % 43 oranında azaltır.

Kürar tipi kas gevşeticiler : Kas gevşetici etkinin kuvvetlenmesi ve daha uzun süreli olması mümkündür.

Alkol, barbitüratlar ve narkotikler : Ramipril alkolün etkisini arttırabilir.Tiyazid grubu diüretikler alkol, barbitüratlar ya da narkotiklerle birlikte verildiğinde ortostatik hipotansiyonu potansiyalize edebilirler.

Paratiroid fonksiyon testleri : Hidroklorotiyazid böbrek kalsiyum reabsorpsiyonunu stimule eder ve hiperkalsemiye neden olabilir. Paratiroid fonksiyon testlerini yaparken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Beslenme / Bitkisel ilaçlarla etkileşim : Efedra, yohimbin, ginseng ve sarımsak preparatları ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RACE PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

RACE PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. RACE PLUS, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrında ramipril alınması fetal böbrek hasarına, yüz ve kafa kemiklerinde anomalilere yol açabilir. Fötüste in utero potansiyel hipotansiyon riski oluşur.

Yenidoğanlarda düşük doğum tartısı, böbrek kanlanması azalma ve anüri gözlenmiştir.

Annede bildirilen oligohidramniyoz muhtemelen azalmış böbrek fonksiyonuyla ilişkilidir.

Gebenin elektrolit dengesinin bozulmasından dolayı hidroklorotiyazidin fötüsü etkilemesi mümkündür.

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Ramipril ve hidroklorotiyazid anne sütüne geçtiğinden emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Emziren dönemde tedavi şartsa emzirilmemelidir. Tiyazidler laktasyonu engelleyebilirler.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ramipril

Sıçanlarda ramiprilin 500 mg/kg/gün dozlarıyla yapılan bir çalışmada fertilite üzerine advers etki oluşturmamıştır.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid'in beslenme yolu ile gebelik öncesinde ve gebelik süresince sırasıyla 100 ve 4 mg/kg verilen dozlarında, fareler ve sıçanların üremesi üzerinde yan etkileri yoktur.

Ramipril-Hidroklorotiyazid Kombinasyonu

Her bir bileşenle yapılan fertilite çalışmalarında risk oluşturacak herhangi bir vakaya rastlanmadığından kombinasyona ait fertilite çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif ilaçlar gibi ramipril kullanılması sırasında da araç ya da makine kullanırken dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ramipril ve hidroklorotiyazid'in yan etkileri hipotansiyon ve/ veya artan diürece bağlı sıvı kaybı şeklindedir. Ramipril etkin maddesi inatçı kuru öksürüğe; hidroklorotiyazid etkin maddesi glikoz, lipid ve ürik asit metabozlizmasında kötüleşmeye neden olabilir. İki etkin maddenin plazma potasyum düzeyine ters etkileri vardır. Anjiyoödem veya anafilaktik reaksiyon, böbrek veya karaciğer bozukluğu, pankreatit, ciddi deri reaksiyonları ve nötropeni/agranülositozis ciddi yan etkilerindedir.

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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 $< 1/1.000$) ok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Çok seyrek	Bilinmeyen
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Lenfosit ve eritrosit sayısında azalma, hemoglobin düzeyinde düşme, hemolitik anemi, trombosit sayısında azalma		Kemik iliği yetersizliği, agranülositoz dahil nötropeni, pansitopeni, eozinofili, sıvı kaybına bağlı hemokonsantrasyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Ramiprile ya da hidroklorotiyazide bağlı anaflaktik veya anaflaktoid reaksiyonlar, antikor artışı
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kontrolü yetersiz olan diyabet, glukoz toleransında azalma, kan glukozunda artış, kan ürik asit düzeyinde artış, gut alevlenmesi, hidroklorotiyazide bağlı kan kolesterol ve/veya trigliseridlerde artış	Anoreksi, iştah azalması, kan potasyum düzeyinde azalma, hidroklorotiyazide bağlı susama	Ramiprile bağlı kan potasyum düzeyinde artış	Kan sodyum düzeyinde azalma, glikozüri, metabolik alkalozis, hipokloremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hidroklorotiyazide bağlı dehidratasyon
Psikiyatrik hastalıklar		Duygu durumunda depresyon, apati, anksiyete, sinirlilik, somnolans dahil uyku bozuklukları		Konfüzyonal durum, huzursuzluk, dikkat bozukluğu
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, baş dönmesi	Vertigo, parestezi, tremor, denge bozukluğu, yanma tarzı his, tat alma bozukluğu veya kaybı		İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil serebral iskemik, psikomotor bozukluk, koku alma bozukluğu
Göz hastalıkları		Bulanık görme dahil görme bozukluğu, konjunktivit		Sarı görme, hidroklorotiyazide bağlı lakrimasyonda azalma
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Çınlama		Duymada bozukluk
Kardiyak hastalıkları		Angina Pektoris dahil miyokardiyal iskemik, taşikardi, aritmi, palpasyon, periferik ödem		Miyokard infarktüsü
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon, ortostatik kan basıncında azalma, senkop, flushing		Ciddi sıvı kaybına bağlı tromboz, vasküler daralma, hipoperfüzyon, Reynaud fenomeni, vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Nonproduktif ince öksürük, bronşit	Sinüzit, dispne, nazal dekonjesyon		Alevlenmiş astım dahil bronkospazm, allerjik alveolit, hidroklorotiyazide bağlı nonkardiyojenik akciğer ödemi
Gastrointestinal hastalıklar		Gİ inflamasyon, sindirim bozuklukları, abdominal rahatsızlık, dispepsi, gastrit, bulantı, konstipasyon, hidroklorotiyazide bağlı dişeti iltihaplanması	Kusma, aftöz ağız mukozası enflamasyonu, dil enflamasyonu, diyare, üst abdominal ağrı, ağızda kuruluk	Pankreatit (ölümle sonuçlanan vakalar haricinde), pankreas enzimlerinde artış, ince barsaklarda anjiyoödem, hidroklorotiyazide bağlı tükürük bezi iltihabı (siyaloadenit)
Hepato-bilier hastalıklar		Kolestatik veya sitolitik hepatit (ölümcül olan hariç), hepatik enzim ve/veya konjuge bilirubinde artış, hidroklorotiyazide bağlı kalkuloz kolesistit		Akut hepatik yetersizlik, kolestatik sarılık, hepatosellüler hasar
Deri ve derialtı doku hastalıklar		Anjiyoödem, anjiyoödemden kaynaklı havayolu tıkanması ölümle sonuçlanabilir, psöriasisiform dermatit, aşırı terleme, döküntü (özellikle makülo-papüler), kaşıntı, saç dökülmesi		Toksik epidermal nekroz, Steven-Johnson sendromu, eritema multiforme, pemfigus, alevlenmiş psöriyazis, ekfoliyatif dermatit, fotosensitivite reaksiyonu, tırnak yatağından tırnağın ayrılması, pemfigoid veya likenoid ekzantem veya enantem, ürtiker, hidroklorotiyazide bağlı sistemik lupus eritematoz
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas ağrısı (miyalji)		Eklem ağrısı (artralji), kas spazmı, kas zayıflığı, kas-iskelet katılığı, hidroklorotiyazide bağlı tetani

Böbrek ve idrar hastalıkları		Akut böbrek yetersizliği dahil böbrek bozuklukları, idrar çıkışında artış, kan üre düzeyinde artış, kan kreatinin düzeyinde artış,		Var olan proteinürinin kötüleşmesi, hidroklorotiyazide bağlı interstisyel nefrit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Geçici erektil impotans		Cinsel isteksizlik, jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk, halsizlik	Göğüs ağrısı, ateş (pireksi)		

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının tedavisine ilişkin bilgiler bulunmamaktadır. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Doz aşımının muhtemel semptomları hipotansiyon ve elektrolit bozukluklarıdır. Hipotansiyon oluştuğunda destekleyici tedavi uygulanmalıdır (örn. serum fizyolojik).

Doz aşımı kısa bir sürede tespit edilirse hasta kusturulmalı veya midesi yıkanmalıdır. Emilimi azaltmak için aktif kömür verilebilir. Dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, karaciğer koması ve hipotansiyon durumlarında standart tedaviler uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri ve diüretikler
ATC kodu: C09BA05

Ramipril: Ramipril, uzun etkili bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür. Ramipril karaciğerde aktif şekli olan ramiprilata dönüşen bir ön ilaçtır. Ramiprilin aktif metaboliti ramiprilat, bir dipeptidil karboksipeptidaz I (ADE, kininaz II) enzim inhibitörüdür. ADE anjiyotensin I'i vazokonstriktör bir madde olan anjiotensin II'ye dönüştürür. Anjiotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır. ADE'nin inhibisyonu, vazopressör aktivitede azalmaya yol açan plazma anjiotensin II düzeyinde azalmaya yol açar. Ramiprilin hipertansiyon üzerindeki etkisi en azından kısmen dokudaki

ve dolaşımdaki ADE aktivitesinin inhibisyonu ve böylece doku ve plazmada anjiotensin II oluşumunun azalması sonucunda oluşmaktadır.

Tek doz ramiprilin kan basıncını düşürücü etkisi 1-2 saat içerisinde başlar, maksimum etki yaklaşık 3-6 saat sonra görülür ve antihipertansif etki 24 saat devam eder.

Hidroklorotiyazid: Tiyazid grubu diüretiktir. Tiyazidler elektrolit reabsorpsiyonunun renal tübüler mekanizmasını etkiler. Sodyum ve klorürün atılımını yaklaşık olarak aynı oranlarda direkt olarak artırır. İndirekt olarak plazma volümünü azaltırken, plazma renin aktivitesi ve aldosteron sekresyonunu artırır, üriner potasyum kaybını artırır, serum potasyumunu azaltır. Tiyazidlerin antihipertansif etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Hidroklorotiyazidin oral yolla alınmasından sonra diürez 2 saat içerisinde başlar, doruk etkiye 4 saatte ulaşılır ve etkisi 6-12 saat devam eder.

Ramipril ve hidroklorotiyazid; Klinik çalışmalar bu iki ilacın kombine kullanımıyla oluşan antihipertansif etkinin ayrı ayrı kullanımlarından daha fazla olduğunu göstermiştir. Ramipril ve Hidroklorotiyazid'in kombinasyonu ile elde edilen etki monoterapide kullanılan dozlarına göre daha düşük dozlarda kullanımlarıyla sağlanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Ramipril;

Emilim:

Oral yolla alındıktan sonra plazma doruk konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Absorpsiyon oranı en az %50-60'tır ve besinler emilimi anlamlı olarak etkilemez. Ester gruplarının ayrılması ramiprilin, aktif diasit metaboliti olan ramiprilata dönüşmesine neden olur. İlacın alınmasından 2-4 saat sonra ramiprilatın plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşılır.

Dağılım:

Ramiprilin serum proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak % 73 ve ramiprilatın ise yaklaşık olarak % 56'dır.

Biyotransformasyon:

Ramiprilin hemen hemen tamamı ramiprilata metabolize olur. Ramiprilatın ADE inhibitörü aktivitesi ramiprilin yaklaşık 6 katıdır. Ramipril ve ramiprilatın diketopiperazin ester, diketopiperazin asit, glukuronid türevleri ise inaktiftir.

Eliminasyon:

Ramiprilin oral yolla alımından sonra ana ilacın ve metabolitlerinin % 60'ı idrarla atılır ve yaklaşık olarak % 40'ı feçeste bulunur. Alınan ramipril dozunun % 2'sinden azı idrarla değişmemiş ilaç olarak atılır. 5 mg oral ramipril aynı dozda intravenöz olarak verilen ramipril ile kıyaslandığında; ramipril ve ramiprilatın mutlak biyoyararlanımı sırasıyla % 28 ve % 44 olmuştur.

Ramiprilatın plazma konsantrasyonları trifazik karakterde azalır (başlangıçta hızlı bir azalma, görünen eliminasyon fazı, terminal eliminasyon fazı). Başlangıçtaki hızlı azalma ana ilacın periferik kompartmana dağılması ve sonra plazma ve dokudaki ADE'ye bağlanması ile karakterizedir ve 2-4 saatlik yarı ömrü vardır. ADE'ye potent olarak bağlanması ve enzimden yavaş ayrılması yüzünden ramiprilat iki eliminasyon fazı gösterir.

Görünen eliminasyon fazı serbest ramiprilatın klirensi ile uyumludur ve 9-18 saatlik yarı ömrü vardır. Terminal eliminasyon fazının uzun bir yarı ömrü vardır ve belki de ADE/ramiprilat kompleksinin bağlanma/ayırılma kinetiklerini gösterir. Bu ilacın birikmesine katkıda bulunmaz. 5-10 mg ramiprilin günlük çoklu dozlarından sonra terapötik doz aralığında ramiprilat konsantrasyonlarının yarı ömrü 13-17 saat olmuştur. Günde tek doz kullanımda ramiprilatın kararlı durum plazma konsantrasyonlarına dördüncü dozda ulaşılmıştır. Ramiprilatın kararlı durum plazma konsantrasyonları ramiprilin ilk dozundan sonra görülen konsantrasyondan biraz daha fazladır (özellikle düşük dozda 2.5 mg) fakat bu farkın klinik önemi yoktur.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Hidroklorotiyazidin %60-80'i emilir, plazma doruk konsantrasyonuna 1.5-4 saat içinde ulaşılır. Plazma yarılanma ömrü 5,6-14,8 saat arasında değişkenlik gösterir. Plazmada en az 24 saat izlenebilmektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine yaklaşık olarak %60 oranında bağlanır. Plasentayı geçer, ama kan beyin bariyerini geçmez, anne sütüne salgılanır.

Tiyazidlerin terminal yarılanma ömrü 5-15 saattir ve böbrekler yoluyla atılır.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid metabolize olmaz ama hızla böbreklerden atılır. Alınan oral dozun en az %61'i böbreklerden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan Durum:

Ramipril

Doz arttıkça ramipril ve ramiprilatın kan konsantrasyonları da artar fakat tam olarak doz orantılı değildir. Ramiprilatın 24 saatlik eğri altı alan değeri (EAA) 2.5-20 mg'lık doz aralığında doz orantılıdır.

Hidroklorotiyazid

İlacın plazma seviyeleri doz ile orantılıdır; tüm kandaki konsantrasyon plazmadaki konsantrasyondan 1.6-1.8 kez fazladır.

Ramipril ve hidroklorotiyazid

Tek doz çalışmalarında bu iki molekülün birlikte kullanımlarının göreceli olarak farmakokinetiklerine tesiri tespit edilmemiştir. Çoklu doz uygulamalarında birikime neden olması beklenmemektedir. Ramipril ve hidroklorotiyazidin birlikte kullanımı biyoyararlanıma tesir etmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliğinde farmakokinetik

Ramipril

Kreatinin klerensi 40 ml/dak/1.73 m² den daha az olan hastalarda ramiprilatın doruk düzeyleri yaklaşık olarak iki mislidir ve 5 misline kadar çıkabilir. Çoklu doz uygulamalarında bu grup hastalarda ramiprilatın EAA düzeyleri, ilacı benzer dozlarda alan renal fonksiyonu normal olan hastalara göre 3-4 kat daha fazladır. Böbrek fonksiyon

bozukluğu olan hastalarda ramipril ramiprilat ve metabolitlerinin idrarla atılımı azalmıştır. Normal olgularla kıyaslandığında kreatinin klerensi 40 ml/dak/1.73 m²'den daha az olan hastaların ramiprilat doruk ve çukur düzeyleri daha yüksektir ve doruk konsantrasyonlarına biraz daha uzun zamanlarda ulaşılır.

Hidroklorotiyazid

Yapılan çalışmalarda, normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde eliminasyon yarılanma ömrü olan 6.4 saatten hafif renal bozukluğu bulunan kişilerde (endojen kreatinin klirensi 30 ve 90 ml/dk arasında) 11.5 saate ve endojen kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olanlarda 20.7 saate yükselmiştir. Kümülatif idrar atılımı ve renal HCT klirensi, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda uygun bir biçimde azalmıştır. Normal kişilerde HCT esasen tübüler sekresyonla atılırken, böbrek bozukluğu olan hastalarda renal HCT klirensi endojen kreatinin klirensinden anlamlı derecede fark etmediğinden, sekretuar mekanizmanın en belirgin derecede bozulduğu sonucuna varılmıştır. Normal günlük HCT dozu, doza bağımlı yan etkilerden kaçınmak için endojen kreatinin klirensi 30-90 ml/dk arasında olan hastalarda HCT dozu 1/2 ve endojen kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olanlarda ise 1/4 oranında azaltılmalıdır.

Karaciğer yetmezliğinde farmakokinetik

Ramipril

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hepatik esterazların azalmış aktivitesi nedeniyle olsa gerek ramiprilin ramiprilata metabolizasyonun daha yavaş olduğu görülür. Bu hastalarda plazma ramipril düzeyleri yaklaşık 3 misli artar. Bununla birlikte bu hastalarda ramiprilatın doruk konsantrasyonları, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda grlnden farklı değildir ve verilen dozun plazma ADE aktivitesi üzerine etkisi karaciğer fonksiyonuna bağlı olarak değişmez.

Hidroklorotiyazid

Tiyazidler, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Sıvı elektrolit dengesindeki minör değişlikle karaciğer komasını kolaylaştırabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ramipril ve hidroklorotiyazid

Akut toksisite

Sıçanlarda ve farelerde vücut ağırlığının 10000 mg/kg'ı kadar olan oral LD₅₀ dozu, Ramipril : Hidroklorotiyazid kombinasyonunun (1:5) akut olarak toksik olmadığını göstermiştir. Bu, her bir komponente uygulanan akut toksisite testlerinin sonuçlarına dayanır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksi propil metil seluloz (3cps)
Mikrokristalin seluloz
Pregelatinize nişasta
Sodyum stearyl fumarat

6.2. Geçimsizlikler

<Geçerli değil.>

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister ambalajlar içerisinde 28 tablet.

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

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
İkitelli Organize Sanayi Bölgesi
Haseyad II.Kısım No:228
34306 İkitelli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

221/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ