Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/10/race-5-mg-28-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09AA05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RACE 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir tablet 5 mg Ramipril içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum stearil fumarat 0,75 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Tabletler oblong ve bir yüzü çentikli, diğer yüzünde "5" baskılı beyaz, beyaza yakın renklidir.
Çentiğin amacı tabletin eşit dozlara bölünmesi içindir, tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde azalma
- 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, tedavi süresi doktor tarafından ayarlanır.

Miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenlerle ölüm riskini azaltmada: Başlangıç dozu, ilk bir hafta günde 2.5 mg'dır. Sonraki 3 haftada doz 5 mg'a çıkarılır. İdame tedavisinde hasta tolere edebiliyorsa günlük 10 mg'a çıkılır.

Hipertansiyon: Diüretik almayan hasta için önerilen doz 2.5 mg'dır. Kan basıncı yanıtına göre doz 2.5-10 mg arasında tek doz veya eşit iki doz şeklinde ayarlanır.

Miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği: Bu durumda ramipril günde iki kez 2.5 mg şeklinde uygulanır. Bu dozla hipotansiyon gelişmesi durumunda bu doz, günde iki kez 1.25 mg şeklinde ayarlanır. Hasta tolere edebildiği sürece hedeflenen doz titrasyonu (3 hafta içinde sağlanır) günde iki kez 5 mg'dır. İzin verilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır.

Bir diüretik tedavisi altında olan hastalarda tedaviye Ramipril eklenmesi sonrasında hastada semptomatik hipotansiyon görülebilir. Semptomatik hipotansiyon görülme olasılığının azaltılması için tedaviye Ramipril başlamadan 2 -3 gün önce diüretik tedavisine ara verilmelidir. Eğer kan basıncı tek başına Ramipril kullanımı ile kontrol altına alınamıyor ise tedaviye diüretik eklenebilir.

Uygulama şekli:

RACE oral kullanım içindir, çiğnenmeden bir miktar su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klirensi <40 mL/dak/1.73 m^2 olan hastalarda uygulanan dozun sadece %25'inin ramiprilatın terapötik etkilerini gerçekleştirebileceğini akılda tutmak gerekir.

Hipertansiyonu ve böbrek yetmezliği olan hastalara başlangıç dozu olarak günde tek doz 1.25 mg ramipril tavsiye edilir. Eğer doz arttırılacak olursa, dozun 2-3 haftalık aralarla iki katına çıkarılması önerilir. Kan basıncını kontrol altına alabilmek için doz maksimum günlük 5 mg'a kadar çıkılabilir.

Kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu günde tek doz 2.5 mg'dır. Doz maksimum günde iki kez 5 mg'a çıkılabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, karaciğerdeki esterazların aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak ramipril ana maddesinin metabolizması ve buna bağlı olarak biyoaktif metabolit ramiprilatın oluşumu gecikme gösterir, böylece plazmadaki ramipril

seviyesi yükselir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedaviye, yakın medikal gözetim altında 1,25 mg doz ile başlanmalıdır. Yüksek doz kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda araştırılmamıştır. Bu nedenle kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda, özellikle diüretik kullanan, konjestif kalp yetmezliği veya böbrek, karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli olunmalıdır. Başlangıç dozu olarak günde tek doz 1.25 mg ramipril tavsiye edilir. Daha sonra doz ayarlaması yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

RACE aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan hastalarda kontrendikedir:

- Ramiprile veya bir başka ADE inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık gösterenlerle,
- ADE inhibitörü kullanırken anjiyoödem meydana gelmiş kişilerde,
- Renal arterin hemodinamik etkili bilateral stenozu veya tek bir böbrekte unilateral stenozu olan kişilerde,
- Sol ventrikül kan akımında hemodinamik olarak önemli derecede güçlük olan hastalarda (örn. aort veya mitral kapak darlığı),
- Düşük kan basıncı veya labil kan dolaşımı olan hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaktoid ve ilişkili reaksiyonlar: ADE inhibitorlerinin eikozanoid ve polipeptid metabolizmasını etkiledikleri tahmin edilmektedir.

Baş ve boyun anjiyoödemi: ADE inhibitörü kullanımı esnasında anjiyoödem hikayesi olan hastalarda ramipril kullanımı sırasında anjiyoödem gelişim riski artmıştır. Laringeal ödemin bir belirtisi olarak nefes almada zorlanma, yüzde ve dilde şişme tedavi esnasında meydana gelir ise tedavi derhal sonlandırılmalıdır. Anjiyoödem bağlantılı laringeal ödem hayatı tehdit edici düzeyde olabilir. Dilde, larinkste ve glottiste oluşan ödem hava yolu tıkanmasına neden oluyor ise uygun tedavi (örn. derhal deri altı yoldan 1 : 1000'lik (0,3 -0,5 mL)) epinefrin solüsyonu uygulanmalıdır.

Intestinal anjiyoödem: ADE inhibitor tedavisi alan hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda bulantı kusma ile birlikte olan ya da olmayan karın ağrısı gelişmiştir. Anjiyoödem, abdominal alanın bilgisayarlı tomografisinde ve ultrason tetkiki sırasında ya da cerrahi sırasında teşhis edilmiştir.

Diyaliz membranlara maruz kalma sonucu gelişen anafilaktoid reaksiyonlar: 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. Benzer reaksiyonlar dekstran sülfatla uygulanan düşük dansiteli lipoprotein aferezi sırasında gözlenmiştir. Bu nedenle, bu metod ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda kullanılmamalıdır (membran üreticisinin talimatlarına da bakınız). RACE ve bu tip zarların bir arada kullanılmasından (örn. acil durumlarda veya hemofiltrasyon için) dolayı meydana gelebilecek yan etkilerden, başka zarlar kullanarak veya ADE inhibitörsüz tedaviye geçilerek kaçınılmalıdır.

Hipotansiyon: 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:
-sıvı veya tuz eksikliği olan veya ortaya çıkma ihtimali bulunan hastalar,
-ishali veya kusması bulunan, diyalizde olan hastalar,
-konjestif kalp yetmezliği olan hastalar.
Karaciğer yetmezliği: Nadiren ADE inhibitörü tedavisi, kolestatik sarılıkla başlayan fulminan hepatik nekroza bazen de ölüme giden tablolar oluşturabilir. Bu nedenle tedavi sırasında sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde yükselme olan hastalar bu açıdan değerlendirilmelidirler.

Nötropeni/agranülositozis: ADE inhibitörlerine karşı hematolojik reaksiyonlara daha çok kollajen vasküler hastalığı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda rastlanmaktadır.

Fetal/neonatal morbidite ve mortalite: ADE inhibitörlerinin hamile kadınlarda fetal ve neonatal morbidite ve mortalite'ye neden olduğu birçok vaka bildirilmiştir. ADE inhibitörleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde kullanıldığında, gelişmekte olan fetüste ve yenidoğanda hasarlara, hipotansiyon, neonatal kafa kemiklerinde hipoplazi, anüri,

reversibl ya da irreversibl böbrek yetersizliği hatta ölüme neden olabilir. Fetal renal fonksiyonun azalmasına bağlı olduğu tahmin edilen oligohidramniyoz da bildirilmiştir.
Gebelik tespit edildiğinde en yakın zamanda ADE inhibitörü tedavisine son verilmelidir. 2. ve 3. trimesterde ADE inhibitörü kullanımıyla ilişkili morbidite tabloları karşımıza çıkarken, 1. trimesterde kullanım, morbidite ile sonuçlanıyor gibi görünmemektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu: Böbrek fonksiyonu renin anjiyotensin aldosteron sistemine bağlı ciddi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörü kullanımı oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüme neden olabilir.

Hiperkalemi: Klinik çalışmalarda hiperkalemi, ramipril alan hipertansif hastaların % 1'inde görülmüştür.

Öksürük: Israrcı nonprodüktif öksürük tüm ADE inhibitörleri ile bildirilmiştir.
Tedavinin bırakılmasıyla da bu şikayet sona ermiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu: Ramipril primer olarak hepatik esterazlar yoluyla metabolize olduğundan karaciğer fonksiyon bozukluğunda plazma ramipril düzeylerinin artması beklenir.

Cerrahi / anastezi: Cerrahi uygulanan veya hipotansiyon oluşturan ajanlarla anestezi altındaki hastalarda renin salınımına ikincil, Anjiyotensin II oluşumu ramipril ile bloke edilir. Bu mekanizmanın sonucu olarak görülebilen hipotansiyon sıvı volümünün tamamlanması ile düzeltilebilir.
RACE her dozunda 0,044 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

NSAİİ'ler: ADE inhibitörleriyle birlikte verildiklerinde nadiren böbrek yetmezliğinin kötüleşmesine veya hiperkalemiye neden olabilirler.
Diüretikler: Öncesinde diüretik tedavi almakta olan hastalara ramipril başlandıktan sonra kan basıncının aşırı düşmesine rastlanabilir.

Potasyum tuzları ve potasyum tutucu diüretikler, heparin: Ramipril, tiyazid diüretiklerinin sağladığı potasyum kaybını azaltabilir. Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum kullanımı sırasında hastaya ramipril ilave edildiğinde hiperkalemi açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Lityum: Lityum ile birlikte ADE inhibitörü tedavisi sırasında artan serum lityum seviyeleri ve lityum toksisitesine ait semptomlar bildirilmiştir. Bu nedenle birlikte kullanımda serum lityum seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Oral hipoglisemik ajanlar ve insulin: Ramipril ile birlikte tedavide nadiren hipoglisemi bildirilmiştir. Ramipril tedavisi eklendiğinde veya doz arttırıldığında hipoglisemi semptomları açısından hastalar izlenmelidir.

Ramipril ve metabolitlerinin besinlerle ve digoksin ile etkileşebildiğine dair bir bilgi mevcut değildir.

Efedra, yohimbin, sarımsak ve ginseng preparatları ile beraber kullanılmaması önerilir.

Ramiprilin Anjiyotensin II reseptör blokerleri ile birlikte kullanımına dair bir bilgi mevcut değildir.

Laboratuvar etkileşimleri:

Kreatinin ve kan üre nitrojeni: Ramiprili tek başına kullanan hastalarda % 1,2 ve ramipril ile birlikte diüretik kullanan hastalarda % 1,5 oranında kreatinin yükselmesi görülebilir. Kan Üre Nitrojeninde ise ramiprili tek başına kullananlarda % 0,5 ve bir diüretik ile birlikte kullananlarda % 3 yükselmeler gözlenebilir. Bu durumlar bir tedavi gerektirmez. Bu laboratuvar değerlerinde yükselmeler renal yetmezlikli ve daha önce tedavi amaçlı diüretik kullananlarda daha belirgin olarak gözlenebilir. Ramipril aldosteron salınımını azaltarak serum potasyum düzeylerini yükseltebilir. Birlikte potasyum alanlar ve potasyum tutucu diüretik kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır ve hastalarda serum potasyum düzeyleri sık aralıklarla izlenmelidir.

Hemoglobin ve hematokrit: Ramipril tedavisiyle, hemoglobinde 5g/dL veya hemotokritte %5 azalma nadir rastlanan bir durumdur. Tek başına ramipril alan hastaların %0.4'ünde, beraberinde diüretik alan hastaların %1.5'unda bu duruma rastlanır. Bu azalmalar nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Diğer: Ramipril kullanımı ile bağlantılı olabilen ve nadir görülen etkileşimler; karaciğer enzimlerinde, serum bilirubininde, ürik asitte ve glukozunda yükselme, lököpeni, eozinofili ve proteinüri gibi nadir görülebilen etkileşimlerdir. Ramipril kullanımının plazma kolesterol düzeylerine olan etkisine dair bir bilgi mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: İlk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

İlk trimesteri için

RACE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İkinci ve üçüncü trimesteri için

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

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Tek doz ramipril 10 mg alınması sonrasında anne sütünde ramiprile veya metabolitlerine rastlanmamıştır. Ancak tekrarlanan dozlar sütte düşük konsantrasyonlara yol açabileceğinden emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

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

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

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

Ramipril ile genellikle hafif, geçici nitelikte ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir.

Toplam 4000 hipertansiyon hastası ramiprilin placebo karşılaştırmalı güvenilirliği değerlendirilmiş ve ilaçla ilgili olduğu düşünülen en sık yan etkiler aşağıda verilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Alyuvar sayısında ve hemoglobin içeriğinde, akyuvar ya da kan trombositi sayısında hafif (izole edilmiş vakalarda şiddetli) bir düşüş gelişebilir. İzole durumlarda, agranülositoz, pansitopeni ve kemik iliği depresyonu oluşabilir.

İzole edilmiş vakalarda, hemolitik anemi oluşabilir.

Vaskülit, kas ve eklem ağrıları, ateş ya da eozinofili oluşabilir. Diğer ADE inhibitörleri ile birlikte yüksek değerlerde antinükleer antikorlar görülmüştür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Farmakolojik nedenlerle ortaya çıkan hafif anjiyoödem oluşabilir (ADE inhibitörü anjiyoödem oluşumu, Afro-Karayip kökenli gibi siyahî hastalarda, siyahî olmayan hastalara oranla daha fazla sayıdadır).

Seyrek: Anjiyoödem ve diğer, ramiprile ya da karışımdaki diğer maddelere bağlı farmakolojik nedenlerle ortaya çıkmayan anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar nadir olarak görülmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklar:

Seyrek: Başlangıç dozundan ve doz artırımından sonra semptomatik hipotansiyon beraberinde sersemlik, halsizlik ve mide bulantısı görülebilir. Diüretiklerle tedavi gören çok düşük tuz/hacim oranına sahip hastalarda, konjektif kalp yetmezliği olan hastalarda ve diyalize bağlı hastalarda seyrek olarak görülmüştür Ayrıca senkop da seyrek olarak rapor edilmiştir.

Yüksek riskli hastalarda ciddi hipotansiyona ikincil olarak miyokard infarktüsü ya da serebrovasküler kaza, göğüs ağrısı, palpitasyon, ritim bozukluğu, anjina pektoris oluşabilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Muhtemelen ADE inhibisyonuna bağlı olarak, sık sık gıcık yapan kuru bir öksürük olabilir. ADE inhibisyonuna bağlı olan diğer yan etkiler şunlardır: rinit, sinüzit, bronşit ve özellikle kuru öksürüklü hastalarda bronkospazm.

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın olmayan: Hepatik enzimlerin ve/veya serum bilirubin artışına, safra pigmentinin atılım bozukluğuna bağlı sarılığa (kolestatik sarılık), akut hepatitite, potansiyel olarak karaciğer yetmezliğine yol açabilir.

Seyrek: Tedaviye bağlı gelişen sindirim sistemindeki semptomlar, örneğin ağız kuruluğu, dil iltihabı, oral mukozanın iritasyon ya da inflamasyonu, sindirim bozuklukları, konstipasyon, diyare, mide bulantısı ve kusma, mide ağrısı, abdominal ağrı (bazen pankreas enzimlerinin artması ile) seyrek olarak görülebilir.
ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda pankreatit görülebilir; bazı vakalarda bu durumun fetal olabileceği ispatlanmıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Kaşıntı, döküntü, nefes kesikliği ile beraber hipersensitivite reaksiyonlar ve bazen ateş görülebilir, ama genellikle RACE'in bırakılmasıyla eş zamanlı olarak etkiler ortadan kalkar.

Bununla birlikte; oluşabilecek kütanöz ve mukozal reaksiyonlar şunlardır: ısı hissi ile birlikte deri bölgesinde kızarıklık, konjunktivit, kaşınma, ürtiker, diğer deri ya da mukozal erüpsiyonlar (makülopapüler, likenoid ekzantem ve enantem, eritema multiforme), bazen saç dökülmesi, vasküler daralma bozukluklarının şiddetlenmesi Raynaud fenomeninin tetiklenmesi ya da şiddetlenmesi. İzole edilmiş vakalarda; Pemfigüs, sedef hastalığının şiddetlenmesi, psöriyaziform ve pemfigoid ekzantem ve enantem, Stevens-Johnson sendromu, toksik nekroliz, deride ışığa karşı duyarlılık, onikolizis gözlemlenmiştir.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

RACE ile tedavi böbreklerin fonksiyonlarını bozabilir ve ilerleyen vakalarda akut böbrek yetmezliği oluşabilir.

Diğer hastalıkları:

Denge bozuklukları, baş ağrısı, sinirlilik, huzursuzluk, tremor, uyku bozuklukları, konfüzyon, iştah azalması, bastırılmış duygulanım, anksiyete hissi, parestezi görülebilir.

Yaygın olmayan: Tat alma bozukluğu, tat almada azalma ve hatta kaybolma, kas krampları, erektil impotens ve cinsel istek azalması görülebilir.

Laboratuar test bulguları:

Özellikle diüretiklerle ön tedavi yapılan hastalarda ya da böbrek yetmezliğinde kan üre nitrojeninde, serum kreatininde artış görülebilir. Önceden var olan proteinüri daha kötüye gidebilir (ADE inhibitörleri proteinüriyi genellikle azaltmasına rağmen) ya da üriner çıkışta artış olabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda ramiprilin doz aşımıyla ilgili olarak sınırlı veri bulunmaktadır. Görülebilen belirtiler hipotansiyon ve hipovolemiye bağlı belirtilerdir. Klinik bulgular daha çok hipotansiyona bağlı gibi görünmektedir. Ramipril veya metabolitlerinin eliminasyonunu hızlandıracak yöntemler konusunda veri yoktur.

Ramiprilin hipotansif etkisi vazodilatasyon ve etkili hipovolemi aracılığıyla oluştuğundan ramipril ile doz aşımında normal tuzlu % 0.9 NaCl'ün solüsyonunu damar yolundan vermek suretiyle düzeltmeye çalışmak akılcıdır.

Hipotansiyon devam ederse, tedaviye tuz ve hacim ikamesine ek olarak inotrop ajanlar (örn: dopamin, norepinefrin) ve anjiyotensin II (anjiyotensinamid) uygulaması ile devam edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri
ATC kodu: C09AA05

Ramipril ve ramiprilat insanlarda ve hayvanlarda ADE'yi inhibe eder. 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 vazokonstrüktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüştürür. Anjiyotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır. ADE'nin inhibisyonu, vazopressör aktivitede azalmaya ve aldosteron salınımında azalmaya yol açan plazma anjiyotensin II düzeyinde azalmaya yol açar. Ramiprilin hipertansiyon üzerindeki etkisi en azından kısmen dokudaki ve dolaşımdaki ADE aktivitesinin inhibisyonu ve böylece doku ve plazmada anjiyotensin II oluşumunun azalması sonucunda oluşmaktadır.

2.5-20 mg ramiprilin tek doz uygulanımından sonra 4 saat boyunca % 60-80 ADE inhibisyonu sağlanır, 24 saat sonra yaklaşık % 40-60 inhibisyon sağlanır. 2.0 mg veya daha yüksek ramiprilin çoklu doz alımıyla plazma ADE aktivitesinde, 4 saat boyunca % 90'dan fazla düşüş, kalan 24 saat boyunca % 80'in üzerinde inhibisyon sağlanır.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Oral yolla alındıktan sonra plazma doruk konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Absorbsiyon 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/ayrılma 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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan Durum:

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliğinde farmakokinetik:

Kreatinin klirensi 40 ml/dak/1.73 m^2 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 ramiprilin ramiprilat ve metabolitlerinin idrarla atılımı azalmıştır. Normal olgularla kıyaslandığında kreatinin klirensi 40 ml/dak/1.73 m^2'den daha az olan hastaların ramiprilat doruk ve çukur düzeyleri daha yüksektir ve doruk konsantrasyonlarına biraz daha uzun zamanlarda ulaşılır.

Karaciğer yetmezliğinde farmakokinetik:

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 görülenden farklı değildir ve verilen dozun plazma ADE aktivitesi üzerine etkisi karaciğer fonksiyonuna bağlı olarak değişmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut ve kronik toksisite

Sıçanlarda ve farelerde 10-11 mg/kg'lık ramiprilin tek dozu anlamlı letalite ile sonuçlanmıştır. Köpeklerde, 1 g/kg oral dozlarında yalnızca orta derecede gastrointestinal bozukluk oluşturmuştur. İnsanda doz aşımına ilişkin sınırlı sayıda veri mevcuttur. Klinik belirtiler büyük olasılıkla hipotansiyona bağlanan semptomlardır.

Teratojenite

Gebe sıçanlar, tavşanlar ve cynomolgus maymunlarında yapılan çalışmalarda ramiprilin teratojenik etkisinin olmadığı görülmüştür. Vücut yüzey alanına göre insan için önerilen dozların 400 misli dozlarda sıçanlarda ve maymunlarda, 2 misli dozlarda tavşanlarda teratojenik etki göstermemiştir.

Fertilite ve üreme

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

Karsinojenite ve mutajenite

Sıçanlara 24 aya kadar gavaj yoluyla 500 mg/kg/gün dozlarına kadar ya da farelere 18 aya kadar 1000 mg/kg/gün dozlarına kadar ramipril verildiğinde tümörijenik etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. (Her iki türde de verilen dozlar vücut yüzey alanına göre insan için önerilen maksimum dozların yaklaşık 200 misli dozlardır). Bakterilerde Ames testinde, farelerde mikronükleus testinde, insan hücresinde proglanmamış DNA sentezi testinde ya da cin hamsteri over hücrelerinde gen mutasyonu çalışmalarında mutajenik aktivite bulunmamıştır. Ames testinde ramiprilin birçok metaboliti ve parçalanma ürünü de negatif olarak bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksi propil metil seluloz (3cps)
Mikrokristalin selüloz
Pregelatinize nişasta
Sodyum stearil 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
221/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi:09.11.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ