Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/177/rapalix-10-mg-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09AA05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPALİX 10 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ramipril……. 10 mg/tablet

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat…….....170.80 mg/tablet

Sodyum stearil fumarat……. 5.00 mg/tablet

Kroskarmeloz sodyum……... 5.20 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bikonveks, oblong şeklinde, her iki tarafı çentikli, kokusuz, beyaz renkli tablet.

Çentiğin amacı, tabletin eşit iki parçaya bölünmesini kolaylaştırmaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon (hafif-orta şiddetli)
- Konjestif kalp yetmezliği
- Miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde azalma

55 yaş ve üzerinde koroner arter hastalığı, inme, periferik vasküler hastalık ve diyabet ile birlikte en az bir kardiyovasküler risk faktörü (hipertansiyon, artmış total kolesterol düzeyi, düşük HDL düzeyi, sigara kullanımı veya mikroalbuminüri) taşıyan kardiyovasküler olay geçirme riski yüksek hastalarda miyokard enfaktüsü, inme veya kardiyovasküler ölüm risklerini azaltmada endikedir. İhtiyaç duyulan diğer tedavilere (antihipertansif, antiplatelet, lipid düşürücü tedavi gibi) ek olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /Uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj istenilen antihipertansif etkiye ve hastanın ilaca toleransına bağlıdır. Ramipril tedavisi uzun süreli bir tedavidir ve doktor tarafından ayarlanır.

Hipertansiyon tedavisi:

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 2.5 mg'dır. Alınan cevaba göre doz 2-3 haftalık aralıklarla günde 5 mg'a kadar yükseltilebilir. Genel idame dozu günde 2.5 mg ila 5 mg'dır; maksimum günlük doz 10 mg'dır. Eğer 10 mg ramipril ile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamıyorsa kombinasyon tedavisi düşünülebilir.

Konjestif kalp yetmezliği tedavisi:

Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 1.25 mg'dır. Hastanın cevabına bağlı olarak doz artırılabilir. Eğer doz artırılacaksa, dozun 1-2 haftalık aralarla iki katına çıkarılması önerilir. Günlük 2.5 mg veya daha yüksek bir RAPALİX dozuna ihtiyaç duyulursa, bu tek doz halinde veya ikiye bölünmüş olarak alınabilir. Önerilen maksimum günlük doz 10 mg'dır.

Miyokard enfarktüsü sonrası:

Miyokard enfarktüsünü takip eden ilk 3-10 gün içinde ramipril tedavisi başlanmalıdır. Başlangıç dozu günde iki kez 2.5 mg'dır. 2 gün sonra doz günde 2 kez 5 mg olacak şekilde artırılabilir. Eğer hasta günde 2 kez 2.5 mg'lık dozu tolere edemezse, önce iki gün boyunca

günde iki kez 1.25 mg verilmelidir. Daha sonra günde iki kez 2.5 mg verilmeli ve 1-3 günlük arayla doz 5 mg'a çıkarılmalıdır.

Miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenli ölüm riskinde azalma

İlk 1 hafta, günde 2.5 mg ile başlanır, takip eden 3 hafta günde 5 mg ile tedaviye devam edilir. Daha sonraki haftalarda hastanın toleransına göre günde idame doz olan 10 mg olacak şekilde artırılabilir. Eğer hasta hipertansif ise ya da yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmişse dozlar bölünerek verilebilir.

Hızlı doz artırımları böbrek yetmezliğine sebep olabileceğinden RAPALİX'in dozu yukarıda belirtilen aralıklarla artırılmalıdır.

Uygulama şekli:

RAPALİX oral kullanım içindir, aç veya tokken alınabilir. RAPALİX'in bir miktar su ile bütün olarak alınması önerilir. Tabletler çiğnenmemeli ve parçalanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Kreatinin klerens değerleri (vücut yüzey alanı başına 1.73 m^2) dakikada 20-50 ml arasında bulunan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedaviye günde 1 defa 1.25 mg RAPALİX ile başlanır. Bu hastalarda uygulanacak maksimum günlük doz 5 mg'dır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda RAPALİX tedavisine verilen cevap artmış veya azalmış olabilir. Bu hastalarda tedavi, sıkı tıbbi kontrol altında 1.25 mg ile başlatılmalıdır. Bu hastalarda maksimum günlük doz 2.5 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon

RAPALİX'in çocuklardaki güvenliğine ve etkisine dair henüz yeterli bilgi mevcut değildir. Bu nedenle RAPALİX'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon

RAPALİX'in yaşlı hastalarda kullanımında etkinlik ve güvenlik bakımından farklı bir etki yapması beklenmemektedir. Fakat ramipril ile birlikte diüretik kullananlar, konjestif kalp yetmezliği olanlar ve karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Başlangıç dozu olarak 1.25 mg RAPALİX ile başlanmalıdır ve hastanın toleransına göre artırılmalıdır.

Diğer

Miyokard enfarktüsü

Yeni miyokard enfarktüsü geçirmiş ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu sabah ve akşam 2.5 mg olmak üzere günde toplam 5 mg'dır. Hastanın bu

başlangıç dozunu tolere edememesi durumunda 2 gün boyunca günde iki kez 1.25 mg verilmesi önerilir. Hastanın tedaviye vereceği cevaba bağlı olarak doz daha sonra artırılabilir. Eğer doz artırılacaksa, dozun 1 ila 3 günlük aralarla yükseltilmesi tavsiye edilir. Başlangıçta bölünerek alınan toplam günlük doz, daha sonraları günde tek doz olarak alınabilir. Önerilen maksimum günlük doz 10 mg'dır.

Miyokard enfarktüsünün 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 RAPALİX) ve dozajın çok dikkatle artırılması önerilir.

Hipotansif etkinin risk teşkil ettiği hastalar

Hipotansif etkinin özel bir risk teşkil ettiği hastalarda (örn. daralan koroner damarların kalp beslenmesini bozduğu durumlar veya beyni besleyen akışın eksilmesi), sıvı ve tuz kaybı tamamen düzeltilmemiş, şiddetli hipertansiyon durumlarında azaltılmış başlangıç dozu olarak 1.25 mg ramipril düşünülmelidir.

Önceden diüretik tedavisi görmüş hastalar

Önceden diüretik tedavisi görmüş hastalarda RAPALİX tedavisine başlanmadan 2-3 gün önce mümkünse diüretik ilaç kesilmeli (diüretik ilacın etki süresine bağlı olarak) veya en azından diüretik dozu azaltılmalıdır. Bu tedavi ayarlamasını doktor her hasta için bireysel olarak yapar. Önceden diüretik tedavisi gören hastalar için başlangıç dozu genel olarak günde 1.25 mg'dır.

Sodyum ve/veya hacim yetersizliği olan hastalar

Sodyum ve/veya hacim yetersizliği olan hastalar ve şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda başlangıç dozu 1.25 mg'dır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Tablet bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Anjionörotik ödem geçmişi olan hastalarda,
- Renal arterin hemodinamik etkili stenozu, bilateral arter stenozu veya tek bir böbrek arter darlığı olan hastalarda,
- Sol ventrikül kan akımında hemodinamik olarak önemli derecede güçlük olan hastalarda (örn. aort ve mitral kapak darlığı gibi),

- Düşük kan basıncı veya labil kan dolaşımı olan hastalarda (kan basıncında hayatı tehdit edici düşme ve böbrek yetmezliği gibi),
- Gebelikte ve emzirme döneminde kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.6),
- 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 (anaflaktoit) reaksiyonlar bildirilmiştir. Ramipril ve bu tip membranların bir arada kullanılmasında (örn. acil diyaliz durumunda veya hemofiltrasyon),başka membranlar kullanarak veya ADE inhibitörsüz bir tedaviye geçerek kaçınılmalıdır.
- Benzer reaksiyonlar, dekstran sülfat ile yapılan düşük dansiteli lipoprotein aferezisi sırasında da gözlendiğinden, bu yöntem ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ramipril tedavisi devamlı tıbbi gözetim gerektirir.

Anafilaktoit ve muhtemel ilişkili reaksiyonlar

Tahminen ADE inhibitörleri endojen bradikinin dahil eikozanoidler ve polipeptidlerin metabolizmasını etkilediğinden, ADE inhibitörleri (RAPALİX dahil) alan hastalar, bazıları ciddi olmak üzere faklı anafilaktik reaksiyonlara maruz kalabilirler. Bu yüzden hastaların yakın takibi önerilir.

Baş ve boyunda anjiyoödem

ADE inhibitörü tedavisinden bağımsız olarak daha önceden anjiyoödem hikayesi olan hastaların, ADE inhibitörleri ile tedavi altındayken anjiyoödem riski artabilir (bkz. bölüm 4.3). ADE inhibitörü alan hastalarda yüzde, ekstremitelerde, dudakta, dilde, glottiste ve larinkste anjiyoödem bildirilmiştir. Laringeal ödemle birlikte seyreden anjiyoödem fatal olarak sonuçlanabilir. Eğer laringeal stridor veya yüzde, dilde ve glottiste anjiyoödem meydana gelirse ramipril tedavisi hemen kesilmelidir ve gerekli acil tıbbi tedavi yapılmalıdır. Daha önceden solunum yollarını ilgilendiren cerrahi girişim geçirmiş olan hastalarda anjiyoödem geçirme riski daha fazladır.

İntestinal anjiyoödem

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda doktora başvuru şikayeti karın ağrısı (kusma/bulantı olmaksızın) olabilir. Bazı hastaların daha önceden geçirilmiş anjiyoödem hikayesi olmayabilir. Ayrıca C-1 esteraz seviyesi

normal saptanabilir. İntestinal anjiyoödem, abdominal alanın bilgisayarlı tomografisinde ve ultrason tetkiki sırasında ya da cerrahi girişim sırasında teşhis edilmiştir. İntestinal anjiyoödem semptomları ilacın kesilmesini takiben gerilemiştir.

Desensitizasyon esnasında anafilaktoit reaksiyonlar

Himenoptera venom ile desensitizasyon tedavisi gören iki hastada, ADE inhibitörleri aldıklarında yaşamı tehdit edici anafilaktoit reaksiyonlar görülmüştür. Bu nedenle desentizasyon uygulanırken ciddi anafilaktik reaksiyonlar oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyaliz membranlara maruz kalma sonucu gelişen anafilaktoit reaksiyonlar

ADE inhibitörü tedavisi gören hastalarda, yüksek akımlı membranlar ile dializ yapıldığında anafilaktoit reaksiyonlar bildirilmiştir. Ayrıca, dekstran sülfatla uygulanan düşük dansiteli lipoprotein aferezi sırasında da anafilaktoit reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.3)

Hipotansiyon

Hacim ve/veya tuz eksikliği ramipril ile tedaviye başlanmadan önce düzeltilmelidir.

Ramipril başlangıç dozu veya doz artırımından sonraki dozlar sırasında, semptomatik hipotansiyona sebep olabilir.

Semptomatik hipotansiyon; uzun süreli diüretik tedavisinin sonucu olarak hacim ve/veya tuz eksikliği, diyete bağlı tuz sınırlaması, diyaliz, diyare veya kusması olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliği olan hastalarda görülür. Bu nedenle bu hastalarda ramipril başlamadan önce diüretik tedavisi kesilmeli, tuz ve hacim kaybı düzeltilmelidir. Böbrek yetmezliği ile birlikte/birlikte olmaksızın kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitör tedavisi aşırı hipotansiyona (oligüri veya azotemia ve nadiren akut renal yetmezlik ve ölümle beraber görülen) neden olabilir. Bu hastalar diüretik ya da ramipril dozlarının artırılmasını takip eden ilk iki hafta çok yakından takip edilmelidir. Diüretik tedavisi gören hastaların serum sodyum düzeyi düzenli olarak izlenmelidir.

Ağır ve özellikle malign hipertansiyonu olan hastalar, özellikle ağır ya da kan basıncını düşürme potansiyeli olan diğer ilaçlarla tedavi edilmiş kalp yetmezliği olan hastalar, hemodinami ilişkili renal arter stenozu olan hastalar hipotansiyon gelişmesi açısından ramipril ile tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir.

Vasküler stenoza bağlı perfüzyon bozuklukları ramipril tedavisi sırasında şiddetlenebilir. Kan basıncındaki ileri derecede bir düşüşün sonucu olarak, esasen koroner kalp hastalığı olan veya beyni besleyen damarların akım yavaşlatıcı daralması söz konusu olan hastalarda kalp kasında veya beyinde hayatı tehdit eder derecede iskemi oluşabilir. Bu, inme, geçici

şuur kaybı (geçici iskemi nöbeti) ve miyokardiyal infarktüs veya angina pektoris ile komplike hale gelebilir.

Kan basıncındaki ani ve şiddetli düşüşü tayin etmek ve gerekirse önlem alabilmek için ilk dozdan sonra ve daha sonra her doz yükseltilmesinde kan basıncında ani düşüş olmayana kadar kan basıncı ölçümü tekrar edilmelidir.

Hipotansiyon gelişen hastalarda gerekli tıbbi önlemler alınmalı (hasta sırtüstü ve ayakları havada olacak şekilde yatırılmalı) ve gerekli tıbbi tedaviler (i.v. olarak normal serum fizyolojik infüzyonu) yapılmalıdır. Eğer eşlik eden bradikardi varsa i.v. atropin verilebilir. Kan basıncı ve kan hacmi düzeldikten sonra ramipril tedavisine devam edilebilir.

Renal arter stenozu

Unilateral veya bilateral renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda kan üre nitrojen ve serum kreatinin artışı olabilir. Hemodinamiğe etkili renal arter stenozu olanlarda hayatı tehdit eden şoka sebep olabilen kan basıncında belirgin düşme olabilir.

Böbrek yetmezliği ve fonksiyon bozukluğu

Böbrek fonksiyonları özellikle tedavinin ilk haftalarında kontrol edilmelidir. Hastaların çoğunda böbrek fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Vasküler böbrek hastalığı, tek ya da çift taraflı renal arter stenozu olan, önceden mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ve kalp yetmezliğinin eşlik ettiği hastalarda dikkatli kontrol gerekmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri olarak serumdaki kreatinin ve üre artabilir. Eğer böbrek fonksiyonlarındaki bozulma erken teşhis edilebilirse ilacın kesilmesini takiben böbrek fonksiyonları normale dönebilir.

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

Ramipril ile tedavinin başlangıcında kardiyak performansın iyileşmesiyle birlikte, idrar çıkışında bir artış olabilir.

Daha önceden böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk olmayan bazı hipertansiyon hastalarında ramipril tedavisini takiben (özellikle diüretik ile birlikte kullanıldığında) hafif ve geçici olarak serum BUN ve kreatinin düzeylerinde yükselme olabilir. Ramipril'in dozunun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılması gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği ve fonksiyon bozukluğu

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan ve birden karaciğer nekrozuna kadar ilerleyebilen ve bazen ölüme neden olabilen bir sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. Sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde be-

lirgin yükselmeler olan ve ADE inhibitörleri alan hastalarda ADE inhibitör tedavisi kesilmeli ve gerekli tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Ramipril primer olarak hepatik esterazlar yoluyla aktif olan ramiprilat'a metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda plazma ramipril düzeylerinin artması beklenir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Ancak ciddi karaciğer sirozu ve/veya asidoz olan hastalarda renin-anjiyotensin sistemi aktive olabileceğinden, bu tip hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Kalp yetmezliği

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe etmenin bir sonucu olarak, renal fonksiyon değişiklikleri beklenebilir. Böbrek fonksiyonu renin anjiyotensin aldosteron sistemin aktivitesine göre değişebilen ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörü kullanımı oligüri, ve/veya ilerleyici azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüme neden olabilir.

Nötropeni/agranülositozis

ADE inhibitörleri nadiren ılımlı, (izole vakalarda ciddi) olmak üzere kırmızı kan hücreleri sayısında ve hemoglobin içeriğinde, beyaz kan hücreleri veya platelet sayısında azalmaya yol açabilir. İzole vakalarda agranülositozis, pansitopeni ve kemik iliği depresyonu oluşabilir. Lökopeni olup olmadığını gözlemek için lökosit sayılarının düzenli olarak takip edilmesi önerilir.

Lökopeni kaynaklı immun yetmezlik belirtileri, trombositopeniye bağlı kanama eğiliminin gözlenmesi durumunda da kan tablosu kontrol edilmelidir.

ADE inhibitörlerine karşı hematolojik reaksiyonlar daha ziyade kollajen vasküler hastalığı olan (örneğin: sistemik lupus eritamosus, skleroderma) ve böbrek yetmezliği olan hastalarda oluşur. Kollajen vasküler hastalığı olan ve özellikle beraberinde renal fonksiyon bozukluğu olan kişilerde, beyaz kan hücre sayımı ve idrardaki protein takibi düşünülmelidir.

Fetal/neonatal morbidite ve mortalite

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 sonuçlanmıyor gibi görülmektedir.

ADE inhibitörleri, hamile kadınlarda fetal ve neonatal morbidite ve ölüme neden olabilir. Literatürde bu konuyla ilgili birçok vaka bildirilmiştir. Hamilelik saptandığında, mümkün olduğunca çabuk ADE inhibitörlerinin kullanımına son verilmelidir. ADE inhibitörleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanıldığında, gelişmekte olan fetüste ve yeni do-

ğanda hasarlara, hipotansiyona, neonatal kafa kemiklerinde hipoplaziye, anüriye, reversibl ya da irreversibl böbrek yetmezliğine, renal disgenezi, renal displazi, pulmoner hipoplazi, ekstremitelerde kontraktür, hatta ölüme neden olabilir. Fetal renal fonksiyonunun azalmasına bağlı olduğu tahmin edilen oligohidramniyoz da bildirilmiştir. Eğer oligohidroamniyoz tespit edilirse, anne sağlığı açısından mümkünse ramipril tedavisi kesilmelidir. Prematurite, intrauterin büyüme geriliği ve patent ductus arteriosus, ADE inhibitörleri kullanımına bağlı olup olmadığı tam net olmamakla birlikte, bildirilmiştir. Bu yan etkilerin, ADE inhibitörlerine intrauterin olarak sadece ilk trimesterde maruz kalmayla ilişkisi olmadığı düşünülmektedir. Sadece ilk trimesterde ADE inhibitörlerine maruz kalan gebe kadınlar bu şekilde bilgilendirilmelidir. Yine de, hasta gebe kalır kalmaz mümkün olan en kısa sürede RAPALİX kullanımına son verilmelidir.

Rahim içi ADE inhibitörlerine maruz kalan bebekler ise hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından takip edilmelidir.

Hiperkalemi

Potasyum düzeyini (heparin vb) artırabilen potasyum katkıları, potasyum tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz destekleri ya da başka ilaçlarla birlikte kullanımı dikkatle ve potasyum düzeyinin sık takibiyle yapılmalıdır (bkz bölüm 4.5). Klinik çalışmalarda hiperkalemi (serum potasyum değeri 5.7 mEq/L'den büyük) ramipril alan hipertansif hastaların yaklaşık %1'inde görülmüştür. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda potasyum düzeyi daha sık kontrol edilmelidir.

Renin-anjiotensin sistemi hiperaktif olan hastalar

Renin-angiotensin sistemi hiperaktif olarak çalışan hastalarda ramipril dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalar, ADE inhibitörü ilk defa verildiğinde ya da ilk defa yüksek dozda verildiğinde ya da bir diüretikle birlikte verildiğinde kan basıncında şiddetli düşme riski taşımaktadırlar. Bu nedenle ADE inhibitörlerinin ilk dozunda ve doz yükseltmesini takiben hastaların kan basınçları, kan basınçlarında akut bir düşme olmayıncaya kadar yakından takip edilmelidir.

Şiddetli ya da malign hipertansiyonlu hastaların, ciddi kalp yetmezliği olan hastaların, sol ventrikül giriş ve çıkış darlığı (aortik ve mitral stenoz) olan hastaların, daha önceden diüretik tedavisi alan hastaların, tuz ve hacim kaybı olan hastaların, tuzdan kısıtlı diyet yapanların, diyalize giren hastaların, ishal, kusma ve aşırı terlemesi olan hastaların renin-angiotensin sistemi hiperaktif olabilir.

Öksürük

Tahminen endojen bradikinin degradasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak, ısrarcı nonprodüktif öksürük tüm ADE inhibitörleri ile bildirilmiştir. Tedavinin bırakılmasıyla da bu şikayet sona ermiştir.

Cerrahi girişim /Anestezi

Hipotansiyonu olan anestezi altındaki veya cerrahi girişimde bulunulan hastalarda, ramipril anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Bu mekanizma sonucu oluşan hipotansiyon hacim artırılışı ile giderilebilir.

Laktoz intoleransı

Bu ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetersizliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum

Her bir RAPALİX 10 mg Tablet 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (5.00 mg sodyum stearil fumarat ve 5.20 mg kroskarmeloz sodyum) içermektedir. Herhangi olumsuz bir etki gözlenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

ADE inhibitörleriyle birlikte verildiklerinde nadiren böbrek yetmezliğinin kötüleşmesine veya serum potasyum artışına neden olabilirler. Aspirin (yüksek dozda) ve indometasin ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini azaltabilir.

Diüretikler

Öncesinde diüretik tedavisi almakta olan hastalara ramipril başladıktan sonra kan basıncının aşırı düşmesine rastlanabilir. Ramipril'in hipotansif etkisini minimize etmek için diüretik kullanımına son verilir veya ramipril ile tedaviye başlamadan önce tuz alımı artırılabilir. Eğer bu mümkün değilse ramipril'in başlangıç dozu azaltılır.

Antihipertansif etkili diğer ilaçlar

Antihipertansif etkili diğer ilaçlar (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezikler) birlikte kullanıldığında antihipertansif etkinin potansiyalize olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Adrenerjik blokerler, ramipril ile birlikte çok dikkatle kullanılmalıdır.

Angiotensin II reseptör blokerleri (örn. candesartan, losartan, irbesartan) ile ramipril birlikte kullanıldıklarında serum potasyum düzeyi artabilir.

Antidiyabetikler

Ramipril antidiyabetik ajanlar ile birlikte kullanıldığında (örn. insülin ve sulfonilüre deriveleri) kan şekerinde daha fazla düşme ihtimali dikkate alınmalıdır. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımlarında başlangıçta düzenli kan şeker takibi yapılmalıdır.

Etanol/Besin/Bitkisel ilaçlar

Efedra, yohimbin ve ginseng kan basıncını artırabileceğinden, sarımsak ise kan basıncını düşürebileceğinden dolayı kullanılmamalıdır. Ramipril alkolün etkisini potansiyalize edebilir.

Diğer

Allopurinol, immünosüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, prokainamid, sitostatikler ve kan tablosunu değiştirebilen diğer ilaçlar kan tablosu değişikliği olasılığını arttırırlar. Fenotiazin ve probenesid ramipril'in etkinliğini artırırken rifampin azaltabilir. Antasidler ramiprilin biyoyararlanımını azaltabilir, bu nedenle ramipril antasid alımından 1-2 saat sonra alınmalıdır.

Birlikte kullanımları önerilmeyenler

Vazopresör sempatomimetikler

Bu grup ilaçlar ramipril'in antihipertansif etkisini azaltabilirler.

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. Eğer ilave olarak bir diüretik de kullanılırsa, lityum toksisitesi riski artabilir.

Potasyum destek tedavisi ve potasyum tutucu diüretikler

Ramipril, tiazid diüretiklerinin sebep olduğu potasyum kaybını azaltabilir. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid, triamteren ve diğerleri) ve potasyum destek tedavileri hiperkalemi riskini artırabilir. Bu tip ajanların birlikte kullanımı sırasında, hastalar yakından izlenmelidir ve hiperkalemi açısından sıkça takip edilmelidir. Ayrıca ramipril heparin ile birlikte verildiğinde serum potasyum düzeyi artabilir.

Tuz

Diyetle yüksek miktarda tuz alımı ramipril'in antihipertansif etkisini azaltabilir.

Desensitizasyon tedavisi

ADE inhibitörleriyle tedavi altında iken böcek venomuna karşı gelişen anafilaktik ve anafilaktoit reaksiyonların şiddeti artabilir. Alerjik cevaptaki artışın diğer alerjenlerle de birlikte olabileceği tahmin edilmektedir.

Diğer

Ko-trimoksazol (yüksek doz) ramipril ile birlikte kullanıldığında serum potasyum düzeyi artabilir.

Ne ramipril ne de metabolitlerinin yiyecek, digoksin, antiasit, furosemid, simetidin indometazin ve simvastatinle etkileştiğine dair bulgu bulunmamıştır. Ramipril ve varfarinin beraber uygulanması, ilacın antikoagülan etkisini ters bir şekilde etkilememiştir. İlave olarak ramipril'in fenprokumon ile beraber verilmesi, minimum fenprokumon seviyelerini etkilememekte veya antikoagülanlarla etkileşim yapmamaktadır.

Birlikte kullanımları göz önünde bulundurulacaklar

Diğer antihipertansif ajanlar

Ramipril ve propranolol kombinasyonu, dinamik parametreler üzerinde yan etki göstermemiştir.

Laboratuar etkileşimleri

Kreatinin ve BUN

Tek başına ramipril alan hastaların %1.2'sinde, ramipril ile birlikte diüretik alan hastaların %1.5'inde kreatinin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Tek başına ramipril alan hastaların %0.5'inde ve ramipril ile birlikte diüretik alan hastaların %3'ünde BUN seviyelerinde artış gözlenmiştir. Bu artışların hiçbiri tedaviyi bıraktırmayı gerektirmemiştir. Ayrıca ramipril genelde proteinüriyi düzeltmesine rağmen, daha önceden proteinürisi olan hastalarda proteinüri miktarını ve idrar çıkışını artırabilir. Bununla beraber, diyabetik nefropatili hastalarda renal protein salınımı da azaltabilir.

Hemoglobin ve hematokrit

Ramipril tedavisiyle hemoglobinde 5g/dl veya hematokritte %5 azalma nadir rastlanan bir durumdur. Tek başına ramipril alan hastaların %0.4'ünde, beraberinde diüretik alan hastaların %1.5'inde bu duruma rastlanır. Bu azalmalar nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Diğer: Standart laboratuar testlerinde klinik önem arzeden değişiklikler, nadir olarak ramipril kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Hiponatremi, lökopeni, eozinofili ve proteinüri vakalarında karaciğer enzimleri, serum bilirubin, ürik asit ve kan glukozu artışları koleste-

rol seviyesinde düşüş bildirilmiştir. Sodyum nitroprusid ile yapılan idrar aseton tayini yanlış pozitif çıkabilir. Ayrıca direk Coomb testi pozitifleşebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon

RAPALİX ’in çocuklardaki kullanımına dair henüz yeterli bilgi mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: Birinci trimester için C, ikinci ve üçüncü trimester için D’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Ramipril’in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RAPALİX gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). RAPALİX ile tedaviye başlamadan önce gebelik durumu değerlendirilmelidir. ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olduğu hallerde hamilelikten kaçınılmalıdır.

Hamileliğin ilk 3 ayında ADE inhibitörü ve dolayısıyla ramipril kesinlikle kullanılmamalıdır. Aksi takdirde fetüse zarar verme riski doğar.

Hasta tedavi sırasında hamile kalırsa ramipril tedavisi mümkün olan en erken safhada kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Ramipril tedavisi emzirme döneminde gerekliyse, bebeği az miktarda anne sütüne geçen ramipril’den korumak için annenin süt vermemesi gerekir.

Tek doz ramipril 10 mg alınmasından sonra anne sütünde ramipril veya metabolitleri tespit edilmemiştir. Ancak tekrarlanan dozlar sütte düşük konsantrasyonlara yol açabileceğinden emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme Yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RAPALİX baş dönmesi ve halsizliğe neden olabildiği için araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalı; baş dönmesi veya halsizlik durumunda araç ve makine kullanımı bırakılıp doktora müracaat edilmelidir. Hipotansiyon genellikle tedavinin başında ya da diğer ilaçlardan ramipril'e geçerken ya da alkol ile birlikte alındığında ortaya çıkar. Bu yüzden ramipril'in ilk dozundan hemen sonra ya da doz yükseltmelerini takiben hastaların araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

En çok rastlanan yan etkileri bulantı, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Yan etkiler genelde hafif ve geçici ve 1.25-20 mg aralığındaki total doz ile ilişki göstermez. Herhangi bir yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandıran hastaların oranı, %3'tür. Görülen bazı yan etkiler ile ilaç kullanımı arasındaki ilişki belirsizdir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

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

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre dizilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmiyor: Bronşit sinüzit, rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, pansitopeni, trombositopeni, eozinofili,

Bilinmiyor: Eritrositlerde, hemoglobin miktarında, lökositlerde azalma, antinükleer antikor (ANA) titrelerinde ve eritrosit sedimentasyon titresinde artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktoit reaksiyonlar, anjiyoödem (zenci ırkta ADE inhibitörlerinin sebep olduğu anjiyoödem ortaya çıkma insidansı daha yüksektir).

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hiperkalemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah kaybı, kilo artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, huzursuzluk, uykusuzluk

Bilinmiyor: Anksiyete, asabilik, bastırılmış duygulanım, azalmış libido

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, vertigo

Yaygın olmayan: konvülsiyon, amnezi, nöropati, parestezi, erektil disfonksiyon, sersemlik

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay (riskli hastalarda şiddetli hipotansiyona sekonder olarak meydana gelebilir), konfüzyon, nevralji, denge bozuklukları, koku almada ve tat duyusunda bozukluk, tat duyusunda tamamen kayıp, tremor, kas krampları, uyku hali

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: İşitme kaybı

Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Angina pektoris, postural hipotansiyon, bayılma, aritmi

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü (riskli hastalarda şiddetli hipotansiyona sekonder olarak meydana gelebilir), semptomatik hipotansiyon (genelde ramipril'in ilk dozunu ve doz yükseltmeyi takiben ortaya çıkmaktadır)

Bilinmiyor: Çarpıntı, taşikardi

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Gıcık tarzında kuru öksürük (özellikle geceleri ve hasta yatarken)

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Eozinofilik pnömonit, özellikle gıcık tarzında öksürüğü olanlarda bronkospazm, epistaksis

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Pankreatit, disfaji

Bilinmiyor: Karın ağrısı, midede ağrı (gastrit tarzında), diyare, gastroenterit, üst abdominal bölgede rahatsızlık, kabızlık, glossit, oral mukozada iritasyon ve inflamasyon, artan tükrük salgısı ve tat bozukluğu, hazımsızlık, anoreksi, ağız kuruluğu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Hepatit

Bilinmiyor: Hepatik yetmezliğe sebep olabilecek akut hepatit, kolestatik sarılık, hepatik enzimlerde ve serum bilirubininde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema mültiforme, aşırı duyarlılık reaksiyonları, ürtiker, kaşıntı, döküntü, ateş, periferik ödem (örn. ayak bileğinde), onkolizis, pemfigus, pemfigoid ekzantem ve enantem, fotosensitivite,

Bilinmiyor: Azalan veya kuvvetlenen Raynaud fenomeni, ciltte ısı artışı ile birlikte kızarıklık, konjuktivit, purpura, psoriasiz semptomlarında alevlenme, makulopapüler ve likenoid ekzantem, saç dökülmesi, deride ışığa karşı hipersensitivite

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı (kardiyak orijinli olmayan), miyalji

Bilinmiyor: Artrit ve eklem ağrıları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Akut böbrek yetmezliği, kreatinin ve BUN artışı (özellikle ramipril ile birlikte diüretik kullanan hastalarda ve hafif düzeyde)

Yaygın olmayan: Proteinüri

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Ramipril ile doz aşımı, şiddetli hipotansiyon, bradikardi, şok, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine sebep olabilir.

Tedavi:

Tedavi, ilacın ne zaman ve nasıl alındığına ve semptomların tipi ve şiddetine bağlı olarak düzenlenmelidir. Henüz emilmemiş olan ramipril'in elimine edilmesi için gerekli tıbbi önlemler alınmalıdır (gastrik lavaj, adsorbe edici maddelerin uygulanması, sodyum sülfat; mümkünse bu uygulamaların ilk 30 dakika içerisinde yapılması gerekmektedir).

Yoğun bakım koşulları altında vital fonksiyonlar ve organ fonksiyonları izlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda korunmalıdır. Hipotansiyon durumunda, volüm ve tuz açığının kapatılmasının yanı sıra katekolamin ve angiotensin II uygulamaları da dikkate alınmalıdır.

Zorlu diürez, idrar pH'ını değiştirme ve hemofiltrasyon etkinliğine ya da diyalizin ramipril ya da ramiprilat'ın eliminasyonunu artırdığına ilişkin herhangi bir deneyim elde edilmemiştir. Ancak, eğer diyaliz ya da hemofiltrasyonun uygulanması düşünülüyorsa bölüm 4.3'e bakınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Angiotensin dönüştürücü enzim blokerleri

ATC kodu: C09A A05

Ramipril'in aktif metaboliti ramiprilat, uzun etkili bir angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür.

Ramipril'in oral alımını takiben plazma renin aktivitesi artar, angiotensin II ve aldesteron miktarı azalır ve böylece vazopressör etkinin azalması sağlanır. ADE inhibitörlerinin hemodinamik etkileri angiotensin II'nin azalmasından kaynaklanan periferik vazodilatasyon ve vasküler rezistanstaki azalmadan kaynaklanmaktadır.

ADE inhibitörleri, bradikinin yıkımından sorumlu olan kininaz II'ye çok benzerler. ADE inhibitörlerinin kallikrein-kinin-prostaglandin sistemi üzerine etki ettiklerine dair kanıtlar mevcuttur. Ramipril'in bu sisteme olan etkisinin, hipotansif etkisini ortaya çıkarmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Ramipril hipertansif hastalara uygulandığında hem yatar pozisyondaki hem de ayaktaki kan basıncını düşürmektedir. 2.5-20 mg ramipril tek doz uygulanmasından sonra 4 saat boyunca %60-80 ADE inhibisyonu, 24 saat sonra yaklaşık %40-60 inhibisyon sağlanır. 2.0 mg veya daha yüksek ramipril'in çoklu oral alımıyla plazma ADE aktivitesinde, 4 saat boyunca %90'dan fazla düşüş, kalan 24 saat boyunca %80'in üzerinde inhibisyon sağlanır.

Ramipril alındıktan sonra 1-2 saat içinde kan basıncı düşürücü etkisi başlar, maksimum etki yaklaşık 3-6 saat sonra görülür ve önerilen dozlar uygulandığı takdirde bu etki genellikle 24 saat devam eder.

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

RAPALİX'in zenci ırktaki etkinliği beyaz ırka kıyasla daha azdır. Yaş, cinsiyet ve kilo RAPALİX'e yanıtı etkilememektedir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Oral yolla alındıktan sonra ramipril gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve plazma doruk konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır.

Emilim: Ramipril'in absorbsiyon oranı en az %50-60'tır ve emilimi GI yoldaki besinlerin varlığından anlamlı olarak etkilenmez.

Ester gruplarının kopması (öncelikle karaciğerde) ramipril'in, aktif diasit metaboliti olan ramiprilat'a dönüşmesine neden olur. İlacın alınmasından 2-4 saat sonra ramiprilat'ın plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşılır.

5 mg oral ramipril aynı dozda intravenöz olarak verilen ramipril ile karşılaştırıldığında; ramipril ve ramiprilat'ın mutlak biyoyararlanımı sırasıyla %28 ve %44 olmuştur.

Dağılım: Ramipril'in serum proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %73 ramiprilat'ın ise yaklaşık %56'dır.

Günde tek doz kullanımda ramiprilat'ın kararlı durum plazma konsantrasyonlarına dördüncü dozda ulaşılmıştır. Ramiprilat'ın kararlı durum plazma konsantrasyonları ramipril'in ilk dozundan sonra görülen konsantrasyondan biraz daha fazladır (özellikle düşük dozda 2.5 mg) fakat bu farkın klinik önemi yoktur.

Biyotransformasyon: Ramipril'in hemen hemen tamamı ramiprilat'a metabolize olur. Ramiprilat'ın ADE inhibitörü aktivitesi ramipril'in yaklaşık 6 katıdır. Ramipril ve ramiprilat'ın diketopiperazin ester, diketopiperazin asit, glukuronit türevleri ise inaktiftir.

Eliminasyon: Ramipril'in oral yolla alımından sonra ana ilacın ve metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır ve yaklaşık olarak %40'ı feçeste bulunur. Feçeste bulunan ilaç, metabolitlerin safra atığı ve/veya absorbe olmamış ilaç olabilir, ancak safra ile elimine edilen doz oranı saptanmamıştır. Alınan ramipril dozunun %2'sinden azı idrarda değişmemiş ramipril olarak saptanmıştır.

Ramiprilat'ın plazma konsantrasyonları trifazik karakterde azalır (başlangıçta hızlı bir azalma, görünen eliminasyon fazı, terminal eliminasyon fazı). Başlangıçtaki hızlı azalma ana ilacın büyük 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 ramiprilat'ın klerensi ile uyumludur ve 9-18 saatlik yarı ömrü vardır. Terminal eliminasyon fazının uzun bir yarı ömrü vardır (>50 saat) ve muhtemelen ramiprilat/ADE kompleksinin bağlanma/ayrılma kinetiklerini gösterir. Bu ilacın birikmesine katkıda bulunmaz. 5-10 mg ramipril'in günlük çoklu dozlarından sonra terapötik doz aralığında ramiprilat konsantrasyonlarının yarı ömrü 13-17 saat olmuştur.

Doğrusallık (Lineerlik)/Doğrusal Olmayan Durum: Doz arttıkça ramipril ve ramiprilat'ın kan konsantrasyonları da artar fakat tam olarak doz orantılı değildir. Ramiprilat'ın 24 saatlik eğri altı alan değeri (EAA) 2.5-20 mg'lık doz aralığında doz orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Kreatinin klerensi 40 ml/dk/1.73 m^2'den daha az olan hastalarda ramiprilat doruk seviyeleri yaklaşık olarak iki katıdır ve çukur seviyeleri 5 katına kadar çıkabilir. Çoklu doz uygulamalarında bu grup hastalarda ramiprilat'ın EAA düzeyleri, ilacı aynı dozlarda alan renal fonksiyonu normal olan hastalara göre 3-4 kat fazladır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ramipril, ramiprilat ve metabolitlerinin idrarla atılımı azalmıştır. Normal olgularla kıyaslandığında kreatin klerensi 40 ml/dk/1.73 m^2'den daha az olan hastalar daha yüksek doruk ve çukur ramiprilat seviyelerine sahiptir ve doruk konsantrasyonlarına biraz daha uzun zamanda ulaşılır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hepatik esterazların azalmış aktivitesi nedeniyle olsa gerek ramipril'in ramiprilat'a dönüşümünün daha yavaş olduğu görülür. Bu hastalarda plazma ramipril düzeyleri yaklaşık 3 katı artar. Bununla birlikte bu hastalarda ramiprilat'ın doruk konsantrasyonları, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda görülenden farklı değildir ve verilen dozun plazma ADE aktivitesi üzerine etkisi karaciğer fonksiyonuna bağlı olarak değişmez.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriyatrik:

Geriyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fareler, tavşanlar ve maymunlarda yapılan reproduktif toksikolojik çalışmalarda herhangi bir teratojenik özelliğe rastlanmamıştır. Ne dişi farelerde ne de erkek farelerde fertilitede bozukluk olmamıştır. Fetal ve emzirme dönemindeki yavru farelere günde 50 mg/kg ya da daha yüksek dozda ramipril verildiğinde, ramipril bu farelerde irreversibl böbrek hasarına (renal pelvis dilatasyonu) neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kısmen prejelatinize mısır nişastası (starch 1500)

Kalsiyum karbonat

Kroskarmeloz sodyum

Sodyum stearil fumarat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik PVC/PE/PVdC/Al folyo blister ambalaj

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Turgut İlaçları A.Ş.

Feriköy Fırın Sokak No: 61

34381 Şişli/İSTANBUL

Tel: (212) 232 24 50

Faks: (212) 232 42 91

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

224/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 15.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi : -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ