

## 1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI

BLOKACE 2.5 mg TABLET

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

Her bir tablette;

<u>Etkin</u> <u>Madde Adı</u>	<u>Miktarı</u> <u>(mg/tablet)</u>	<u>Eksez Doz</u> <u>(%)</u>
Ramipril	2.5 mg*	----

\* : %100 potens üzerinden hesaplanmıştır.

## 3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet

## 4. KLİNİK BİLGİLER

### 4.1 Terapötik Endikasyonu

Ramipril,

-Hipertansiyon,

-Konjestif kalp yetmezliği,

-Diyabetik ve non-diyabetik nefropati

### 4.2 Pozoloji ve Kullanım Şekli

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 çıkarılır,

**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.

**Nefropati:** Önerilen başlangıç dozu günde 1 kez 1.25 mg'dır Hastanın cevabına göre doz arttırılabilir. Eğer doz arttırılacak olursa, dozun 2-3 haftalık aralarla iki katına çıkarılması önerilir. İzin verilen en yüksek günlük doz 5 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 kullanımını ile kontrol altına alınmıyorsa ise tedaviye diüretik eklenebilir.

### **Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması:**

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

**Hipertansiyon:** Hipertansiyonu ve böbrek yetmezliği olan hastalara başlangıç dozu olarak

günde tek doz 1.25 mg ramipril tavsiye edilir. Kan basıncını kontrol altına alabilmek için doz maksimum günlük 5 mg'a kadar çıkılabilir.

**Miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği:** 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,

#### **4.3 Kontrendikasyonları**

BLOKACE, ramiprile veya bir başka ADE inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık gösterenler le, bir ADE inhibitörü kullanırken anjiyoödem meydana gelmiş kişilerde, renal arterin hemodinamik etkili stenozu, bilateral renal arter stenozu veya tek bîr böbrekte arter darlığı olan kişilerde., sol ventrikül kan akımında hemodinamik olarak önemli derecede güçlük olan hastalar ( örn, aort veya mitral kapak darlığı } ve düşük kan basıncı veya labil kan dolaşımı olan hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4 Özel Uyanlar ve Özel Kullanım Tedbirleri**

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

**Baş ve boyun anjiyoödem:** 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 sonlandırılmamalıdır. Anjiyoödem bağlantılı Laringeal Ödem hayatı tehdit edici düzeyde olabilir. Dilde, larinkste ve glottiste oluşan ödem hava yolu obstruksiyonuna neden oluyor ise derhal deri altı yoldan 1: 1000 lik (0,3 -0,5 mL) epinefrin solüsyonu uygulanmalıdır.

#### **İntestinal 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 başlangıçtı 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). BLOKACE ve bu tip zarların bir arada kullanılmasından (örn. acil durumlarda veya hemofiltrasyon için) 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,
- diyaresi veya kusması bulunan, diyalizde olan hastalar,
- konjestif kalp yetmezliği olan hastalar.

**Karaciğer yetmezliği:** Nadiren ADE inhibitörü tedavisi, kolestatik sanlıkla başlayan fulminan hepatik nekroza bazen de Ölüme giden tablolar oluşturabilir. Bu nedenle tedavi sırasında sanlık 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/neonata] morbidite ve mortalite:** ADE inhibitörlerinin hamile kadınlarda fetal ve neonatal morbidite ve ölüme neden olduğu birçok vaka bildirilmiştir. ADE inhibitörleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde kullanıldığında, gelişmekte olan fötüste ve yenidoğanda hasarlara, hipotansiyon, neonatal kafa kemiklerinde hipoplazi, anüri, reversibl ya da irreversibl böbrek yetersizliği hatta ölüme neden olabilir, Fötal renal fonksiyonun azalmasına bağlı olduğu tahmin edilen oîgohidramniyoz 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 angiotensin 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 nonproduktif 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 / anestezi:* Anestezi altındaki cerrahi hastalarda hipotansiyon gelişebilir. Bu hastalarda ramipril Angiotensin II oluşumunu engeller ve bu engellenmeye karşıt olarak renin salımmı oluşturabilir. Bu mekanizmanın sonucu olarak görülebilen hipotansiyon sıvı volümünün tamamlanması ile düzeltilebilir.



#### **4.5 Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri**

**NSAİİ'ler:** ADE inhibitörleriyle birlikte verildiklerinde nadiren böbrek yetmezliğinin kötüleşmesine veya hiperkalemiye neden olabilirler.

**Diüretikler:** Öncesinde diüretik tedavi almakta olan hastalara ramipril başlandıkta sonra kan basıncının aşırı düşmesine rastlanabilir.

**Potasyum tuzları ve potasyum tutucu diüretikler, heparin:** Ramipril, tiazid 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 artırıldığında hipoglisemi semptomları açısından hastalar izlenmelidir.

Ne ramipril ne de metabolitlerinin besinlerle ve digoksin ile etkileşebildiğine dair bir bilgi mevcut değildir. Efhedra, yohimbin, sarımsak ve ginseng preparatları ile beraber kullanılmaması önerilir.

Ramiprilin Anjiotensin 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 bile 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 hematokritte %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. Ramipril kullanımının plazma kolesterol düzeylerine olan etkisine dair bir bilgi mevcut değildir.

**Diğer :** Ramipril kullanımı ile bağlantılı olabilen ve nadir görülen etkileşimler ; karaciğer enzimlerinde, serum bilirubinde , ürik asitte ve glukozunda yükselme, lökopeni, eozinofili ve proteinüri gibi nadir görülebilen etkileşimler,

### **4.6. Gebelik döneminde kullanımı**

Gebelik kategorisi ilk trimesterde C, ikinci trimesterde D'dir. sıklıkta olmak üzere görülen yan etkiler hipotansiyon, artan öksürük, baş dönmesi, bulantı - kusma, postüral hipotansiyon, senkop, baş dönmesi ve diyaredir. Kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen diğer advers olaylar (ramipril kullanan hastaların %1'inden azında rastlanan) veyapostmarketing dönemde rastlanan daha danadır olaylar şöyledir:

*Tüm vücut:* Anaflaktoid reaksiyonlar,

*Kardiyovasküler:* Angına, aritmiler, kardiyak arrest, konjestif kalp yetmezliği, semptomatik hipotansiyon, senkop, çarpıntı, geçici iskemik atak, ve miyokard enfarktüsü.

*Hematolojik:* Pansitopeni, hemolitik anemi, trombositopeni.

*Renal:* Daha önceden bir renal hastalığı bulunmayan ve hipertansiyon tedavisi amaçlı

### **Emzirme döneminde kullanımı:**

Tek doz ramipril 10 mg alınması sonrasında anne sütünde ramiprile veya metabolitlerine

rastlanmamıştır. Ancak tekrarlanan dozlar sütte düşük konsantrasyonlara yol açabileceğinden emziren annelerde kullanılmamalıdır,

#### **4.7 Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi**

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

#### **4.8 İstenmeyen Etkiler (sildik ve şiddet)**

Ramipril ile genellikle hafif, geçici nitelikte ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir. Toplam 4000 hipertansiyon hastası ramiprilin placebo karşılaştırmalı güvenilirliği değerlendirilmiştir. İlaçla ilişkili olduğu düşünülen en sık rastlanan yan etki baş ağrısı (%5.4), sersemlik (%2.2) ve yorgunluk ve astenidir (%2.Q). Ancak son yan etkiler plaseboda daha fazla oranda görülmüştür. Yan etkiler 1.25-20 mg aralığında karakter ve şiddet bakımından değişiklik göstermemiştir. Herhangi bir yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandıran hastaların görülme oranı %3'rür. En sık tedaviyi sonlandırma nedeni olan yan etkiler; öksürük %1, sersemlik %0.5 ve



empotans %0.4'tür. Bu çalışmalar sırasında ADE inhibitörlerinin öksürük nedeni oldukları bilinmiyordu. Daha sonra yapılan 1 yıllık çalışmada ramipril kullanan hastaların %12'sinde öksürüğün arttığı gözlenmiş, hastaların %4'ü çalışmayı bırakmışlardır. Bunlarla birlikte daha az ramipril ile birlikte diüretik kullanan bazı hastalarda hafif düzeyde kreatinin ve BUN artışı gözlenmiştir.

*Angionörotik ödem:* ABD'de yapılan klinik çalışmalarda hastaların %0.3'ünde angionörotik ödem bildirilmiştir.

*Gastrointestinal:* Pankreatit, karın ağrısı, anoreksi, kabızlık, diyare, ağız kuruluğu, hazımsızlık, disfaji, gastroenterit, hepatit, artan tükürük salgısı ve tat bozukluğu.

*Dermatolojik:* Aşırı duyarlılık reaksiyonları, fotosensitivite, purpura, pemfigus, toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu.

*Nörolojik ve psikiyatrik:* Anksiyete, amnezi, konvülsiyon, depresyon, işitme kaybı, uykusuzluk, asabilik, nevralsi, nöropati, parestezi, uyku hali, kulak çınlaması, tremor, vertigo ve görme bozuklukları.

*Diğer:* Artralji, artrit, dispne, ödem, epistaksis, hipoglisemi, empotans, terlemede artış, myalji ve kilo artışı.

### **Doz aşımı (semptomlar, acil önlem, antidot)**

insanlarda 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.

Ramipril ile doz aşımında angiotensin-IPnin antagonist-antidot olarak rol oynayacağı düşünülebilir. Ancak angiotensin-IFye araştırma kuruluşları dışında ulaşamaz.



Rami  
prilin  
hipotansif  
etkisi  
vazodilata  
syon ve  
etkili  
hipovolem  
i  
aracılığyl  
a  
oluştugun  
dan  
ramipril  
ile doz  
aşımında  
% 0,9  
NaCl'ün  
damar  
yolundan  
verilmesi  
suretiyle  
düzeltmey  
e çalışmak  
akılcıdır.





## **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik Özellikler**

Rarnipril ve ramiprilat insanlarda ve hayvanlarda ADE'yi inhibe eder. Ramİpril karaciğerde aktif şekli olan ramiprilata dönüşen bir ön ilaçtır. Ramiprilin aktif metaboliti ramiprilat, bir dipeptidil karboksipeptidaz I (ADE, kininaz II) enzim inhibitörüdür. ADE angiotensin I'i vazokonstriktör bir madde olan angiotensin II'ye dönüştürür. Angiotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır, ADE'nin inhibisyonu, vazopressör aktivitede *azalmaya* ve aldosteron salgılamada azalmaya yol açan plazma angiotensin II düzeyinde *azalmaya*, yol açar. Ramiprilin hipertansiyon üzerindeki etkisi en azından kısmen dokudaki ve dolaşımdaki ADE aktivitesinin inhibisyonu ve böylece doku ve plazmada angiotensin II oluşumunun azalması sonucunda oluşmaktadır.

2,5-20 mg ramiprüin tek doz uygulandıktan sonra 4 saat boyunca % 60-80 ADE inhibisyonu sağlanır, 24 saat sonra yaklaşık % 40-60 inhibisyon sağlanır. 2.0 mg veya daha yüksek ramiprüin 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 özellikler**

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. Ramiprilin serum proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %73 ramiprilatın ise yaklaşık olarak %56'dır. Ramiprilin hemen hemen tamamı ramiprilata metabolize olur. Ramiprilatın ADE inhibitors aktivitesi ramiprilin yaklaşık 6 katıdır. Ramipril ve ramiprilatın diketopiperazin ester, diketopiperazin asit, glukuronid türevleri ise İnaktiftir. 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. 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. 5 mg oral ramipril aynı dozda intravenöz olarak verilen ramipril ile



kıyaslandığında; ramipril ve ramiprilatm mutlak biyoyararlanımı sırasıyla % 28 ve % 44 olmuştur, Ramiprilatm 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 yan ömrü vardır. ADE'ye potent olarak bağlanması ve enzimden yavaş ayrılması yüzünden ramiprilat iki eliminasyon fazı gösterir. Görünen eliminasyon fazının serbest ramiprilatm klirensi ile uyumludur ve 9-18 saatlik yarı ömrü vardır. Terminal eliminasyon fazının uzun bir yan 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 yan ömrü 13-17 saat olmuştur. Günde tek doz kullanımda ramiprilatm kararlı durum plazma konsantrasyonlarına dördüncü dozda ulaşılmıştır. Ramiprilatm 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.

#### **Böbrek yetmezliğinde farmakokinetik**

Kreatinin klirensi 40 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> den daha az olan hastalarda ramiprilatm doruk düzeyleri yaklaşık olarak iki mislidir ve 5 misline kadar çıkabilir. Çoklu doz uygulamalarında bu grup hastalarda ramiprilatm EAA düzeyleri, ilacı benzer dozlarda alan renal fonksiyonu normal olan hastalara göre 3-4 kat daha fazladır. Böbrek fonksiyon bozulduğu olan hastalarda ramiprilat ve metabolitlerinin idrarla atılımı azalmıştır. Normal olgularla kıyaslandığında kreatinin klirensi 40 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'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 ramiprilatm 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 Preklinik Emniyet Verileri

#### **Akut ve Kronik Toksikite**

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 proglanmarmış DNA sentezi testinde ya da cin hamsteri över hücrelerinde gen mutasyonu çalışmalarında mutajenik aktivite bulunmamıştır. Ames testinde ramiprilin birçok metaboliti ve parçalanma ürünü de negatif olarak bulunmuştur.

#### **KAYNAK**

1. Physicians'Desk Reference 2004

## 6. FARMASÖTİK BİLGİLER

### Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı

<u>Yardımcı Madde Adı</u>	<u>Miktarı ( mg/ tablet)</u>
Sodium hydrogen carbonate	2.5
Lactose Monohydrate	155.0
Croscarmellose sodium	4.0
Starch Pregelatinized (Starch 1500)	30.0
Sodium stearyl fumarate	2.0
Pigment Blend PB 22960	
Yellow	4.0
– Lactose monohydrate	3.8
– Iron dioxide yellow	0.2
Etanol % 96 / Saf su (1+1)	ym (Yaklaşık 44)

**Tablet Ağırlığı** 200 (Aktif madde dahil)

## Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı

- 1. Karıştırma**  
In-Proses Kontroller (Tartı kontrolü)
- 2. Eleme**
- 3. Karıştırma**
- 4. % 96 Etanol/ Saf su (1:1) ile granülasyon**
- 5. Eleme**
- 6. Kurutma**
- 7. Eleme**
- 8. Karıştırma**
- 9. a)Kurutma (Nem miktarı % 1.7 olana dek)**  
In-Proses Kontroller ( Kurutma kaybı)
- 10. b) Sodium stearyl fumarate'nin elenmesi**
- 11. Karıştırma (9 a) ve b)'nin karıştırılması)**
- 12. Tablet basımı**  
In-Proses Kontroller
- 13. Ambalajlama**



### 6.3 Bitmiş Ürün Spesifikasyonları

	Bitmiş ürün Sağlık Spesifikasyonları	Raf Ömrü Spesifikasyonları
Özellikler	Serbest bırakılan bitmiş ürün	Raf ömrünün sonuna kadar tıbbi ürün
<b>1. Görünüş :</b> 1.25 mg 2.5 mg 5 mg 10 mg	Beyaz veya beyaza yakın, kapsül şekilli, kaplanmamış yassı tabletler, 8.0 x 4.0 mm Sarı, kapsül şekilli, bir tarafı ve kenarları çentikli, R2 işareti bulunan, kaplanmamış yassı tabletler, 10.0x5.0 mm Pembe, kapsül şekilli, bir tarafı ve kenarları çentikli, R3 işareti bulunan, kaplanmamış yassı tabletler, 8.8 x 4.4 mm Beyaz veya beyaza yakın, kapsül şekilli, bir tarafı ve kenarları çentikli, R4 işareti bulunan, kaplanmamış yassı tabletler, 11.0x5.5 mm	
<b>2. Tanınma:</b> – Ramipril	Ramipril HPLC piki ,referans standartın HPLC piki ile aynı alıkonma zamanını gösterir.	
2.5 mg ve 5 mg tabletler için demir oksit testi ***	Uygun	
<b>3. Doz tekdüzeliği</b>	Avrupa Farmakopesine uygun (2.9.40)	
<b>4. Ortalama Ağırlık: 1.25 mg</b> 2.5 mg 5 mg 10 mg	100 mg ± %5 200 mg ± %5 130 mg ± %5 260 mg ± %5	
<b>5. Dağılım</b>	Ph.Eur. 2.9.1. ( 10 dakika içinde)	Ph.Eur. 2.9.1. ( 15 dakika içinde)
<b>6. Sertlik</b>	Ph.Eur. 2.9.8. En az 30 N*	Ph.Eur. 2.9.8. En az 30 N*
<b>7.Aşınma</b>	Ph.Eur.'e uygun ( 2.9.7)	
<b>8. Tabletlerin Bölünmesi**</b>	Ph.Eur.'e uygun	Ph.Eur.'e uygun
<b>9. Miktar tayini (mg):</b> Ramipril	1.25 mg ve 2.5 mg : 98-105% 5 mg ve 10 mg : 95-105%	%91-105
<b>10. İlgili maddeler (%) HPLC:</b>		
Safsızlık D (Ramipril diketopiperazine)	En fazla % 2,0	En fazla % 4,0
Safsızlık E (Ramipril diacid)	En fazla % 2,0	1.25 mg ve 2.5 mg : En fazla %6 5 mg ve 10 mg : En fazla %4 En fazla % 0,2
Her bir bilinmeyen safsızlık	En fazla % 0,2	
Toplam safsızlıklar	En fazla % 3,0	1.25 mg ve 2.5 mg : En fazla %7 5 mg ve 10 mg : En fazla %5
<b>11. Çözünme hızı***</b> Ramipril	Ph.Eur.'e uygun ( 2.9.3) En az %75'i 20 dakikada çözünür.	Ph.Eur.'e uygun ( 2.9.3) En az %75'i 20 dakikada çözünür.
<b>12.Mikrobiyoloji****</b> - Aerobik Bakteri - Maya, Mantar - E. coli	Ph. Eur. 5.1.4. Category 3A Gram başına en fazla 1000 Gram başına en fazla 100 Yok	Ph. Eur. 5.1.4. Category 3A Gram başına en fazla 1000 Gram başına en fazla 100 Yok

\* : Rutin olarak gerçekleştirilmez

\*\* : Rutin olarak yapılmaz, ilk 10 seride ve daha sonra raf ömrü sonunda test edilir..

\*\*\* :İlk 10 seride ve daha sonra her 10 seride bir test edilir..

\*\*\*\* :İlk 3 seride ve daha sonra her 10 seride bir test edilir..

### **Geçimsizlik**

Preparatın farmasötik açıdan terkibe giren madde ve inert ambalajla herhangi bir geçimsizliği yoktur.

İlacın kullanım sonrası meydana gelebilecek tıbbi ve diğer geçimsizlikler ise prospektüste “İlaç Etkileşimleri” ve “Uyarılar/ Önlemler” bölümünde detaylı olarak verilmektedir.

### **Raf Ömrü, Rekonstitüsyon ve/veya İlk Açılıştan Sonraki Saklama Şartları ve Süresi**

Preparatımız solid dozaj formundadır.

Önerilen raf ömrü: 18 ay

### **Özel Muhafaza Şartları**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza ediniz.

### **Ambalaj Türü ve Yapısı**

Al/ Al blister ambalajlarda

### **Kullanma Talimatı**

- Özel bir kullanım talimatı yoktur. Kullanım sırasında tabletler blister yuvasından itilerek çıkarılır.
- Doktor tarafından başka türlü önerilmediği takdirde prospektüsünde belirtilen dozaj ve aralıklarla oral yoldan kullanılır.

## **7. FARMASÖTİK BİLGİLER**

Reçete ile satılır.

## 8. RUHSAT SAHİBİNİN

Adı : (ACTAVIS lisansı ile) FAKO İLAÇLARI A.Ş.  
Adresi : Büyükdere Cad. No:205  
34394- Levent/ İSTANBUL  
Tel : (0212) 279 28 20/ 10 Hat  
Fax : (0212) 264 42 68; (0212) 279 53 03

## 9. RUHSAT TARİHİ : 26.04.2006

RUHSAT NO: 119.95

## 10. ÜRETİCİNİN

Adı : ACTAVIS h.f. (Eski Adı: DELTA Ltd. )  
Adresi : Reykjavikurvegur 76- 78  
220 Harfnarfjörður  
İZLANDA  
Tel : +354 550 33 00  
Fax : +354 550 33 01