

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPALİX PLUS 2,5 mg/12,5 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Ramipril .....2,5 mg/tablet

Hidroklorotiyazid .....12,5 mg/tablet

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı).....58,5 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oval, her iki tarafı çentikli, kokusuz, beyaz renkli tablet.

Çentiğin amacı, tabletin eşit iki parçaya bölünmesini kolaylaştırmaktır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Kombine preparatlı tedavinin endike olduğu esansiyel hipertansiyonda kullanılır (Bkz.Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

RAPALİX PLUS tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Dozaj istenilen antihipertansif etkiye ve hastanın ilaca karşı olan toleransına bağlıdır.

Aşağıda belirtilen özel durumlar dışında şu dozaj uygulanır:

Mutat başlangıç dozu:

Günde 2,5 mg ramipril/12,5 mg hidroklorotiyazid. Gerekirse, doz 2 – 3 haftalık aralıklarla yükseltilebilir.

İzin verilen maksimum günlük doz: 10 mg ramipril/25 mg hidroklorotiyazid.

Çoğu durumda, günde 2,5 mg ramipril/12,5 mg hidroklorotiyazid ile 5 mg ramipril/25 mg hidroklorotiyazid dozu sonrasında kan basıncı yeterli derecede düşecektir.

### **Uygulama şekli:**

RAPALİX PLUS oral kullanım içindir. Genellikle tek bir doz olarak sabahleyin uygulanacak günlük doz önerilir. RAPALİX PLUS yeterli miktarda sıvı ile (yaklaşık 1/2 bardak su) yemekten önce / sonra veya yemek sırasında bütün olarak yutulmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Ağır böbrek yetmezliği:

RAPALİX PLUS tabletin ağır böbrek yetmezliği olan ( $1.73 \text{ m}^2$  vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi  $<30 \text{ ml/dak.}$ ) ve diyaliz uygulanan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Orta derecede böbrek yetmezliği:

$1.73 \text{ m}^2$  vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi  $60 - 30 \text{ ml / dak.}$  olan hastalar: Tedaviye sadece günde 1,25 mg ramipril ile başlanır. Kademeli olarak ramipril dozu artırıldıktan sonra, kombinasyon tedavisine günde 2,5 mg ramipril/12,5 mg hidroklorotiyazid dozu ile başlanır. İzin verilen maksimum günlük doz: 5 mg ramipril/25 mg hidroklorotiyaziddir. 10 mg/12,5 mg ve 10 mg/25 mg dozları bu hasta grubunda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Ağır karaciğer yetmezliği:

RAPALİX PLUS bu hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda RAPALİX PLUS tablet ile tedaviye ancak yakın tıbbi gözetim altında başlanmalı ve maksimum günlük doz 2,5 mg ramipril olmalıdır. 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg ve 10 mg/25 mg dozları bu hasta grubunda kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

İlacın bu yaş grubundaki etkililiği ve güvenliliği ile ilgili veriler yeterli olmadığından, RAPALİX PLUS tabletin çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

**Geriyatrik popülasyon:**

Yan etki görülme olasılığı, özellikle çok yaşlı ve zayıf hastalarda daha yüksek olduğundan, başlangıç dozu daha düşük tutulmalı ve doz titrasyonu daha yavaş yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bazı yaşlı hastalar özel olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir.

**Diğer:****Diüretik kullanan hastalar:**

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

İlaç kesilmesi mümkün değilse tedavinin serbest bir kombinasyonda mümkün olan en az ramipril dozuyla ( günde 1,25 mg ) başlatılması önerilir. Sonradan 2,5 mg ramipril/12,5 mg hidroklorotiyazidden daha yüksek olmayan başlangıç günlük dozuna geçiş yapılması tavsiye edilmektedir.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

RAPALİX PLUS aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ramipril, herhangi bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, hidroklorotiyazid, diğer tiyazid diüretikleri, sülfonamidler veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar.
- Anjiyoödem geçmişi olan hastalar.
- Kreatinin klerensi 30 ml/dak.'nın altındaki şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve diyaliz uygulanmayan hastalar.
- Renal arterin, bilateral veya unilateral, hemodinamik etkili stenozu ve tek bir böbrekte arter stenozu olan hastalar.
- RAPALİX PLUS tedavisini takiben kötüleşebilecek belirgin vücut elektrolit içeriği bozukluğu olan hastalar (örn. hipokalemi, hiponatremi veya hiperkalsemi).
- şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ( $GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$ ) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Diyabetik nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin II reseptör antagonisti (AIIRA) ile birlikte kullanım
- Hamilelerde
- Emziren anneler
- Hipotansif durumda olan hastalarda

Kanın negatif yüklü yüzeyle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı ciddi anafilaktoid reaksiyonlara yol açabileceği için, bu tür kullanımlardan kaçınılmalıdır. Bu tür ekstrakorporeal tedaviler, bazı yüksek-akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn.

poliakrilonitril) ve düşük dansiteli lipoprotein aferezi ile dekstran sülfatın birlikte kullanımını içerir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RAPALIX PLUS ile tedavi, devamlı tıbbi gözetim gerektirir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı:

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

##### *Melanom dışı cilt kanseri*

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri

kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

### Özel popülasyonlar

*Gebelik:* Gebelik döneminde, ramipril gibi ADE inhibitörleri veya Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA) ile tedaviye başlanmamalıdır. ADE inhibitörü/AIIRA tedavisine devam edilmesinin mutlaka gerekli görüldüğü durumlar haricinde, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelik döneminde kullanım için uygun güvenilirlik profiline sahip olduğu kanıtlanmış alternatif antihipertansiflere geçilmelidir. Gebelik saptandığında, ADE inhibitörleri/AIIRA tedavisi hemen sonlandırılmalı ve gerekiyorsa alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

RAPALİX PLUS'ın çocuklarda, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz hastalarında (kreatinin klerensi 20 ml/dk'dan düşük olanlar, vücut yüzey alanı başına 1.73 m<sup>2</sup>) kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılamamıştır.

- *Hipertansiyon açısından özellikle risk altında olan hastalar*

- Hiper-stimüle renin anjiyotensin sistemli hastalar

Hiper-stimüle renin-anjiyotensin aldosteron sistemli hastaların tedavisinde, özel tedbirler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Özellikle bir ADE inhibitörü ilk kez verildiği ya da ilk kez doz artışı yapıldığı zaman, bu tür hastalar, ADE inhibisyonuna bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu ve kan basıncında akut belirgin bir düşme riski altındadırlar. Başlangıç dozları ya da başlangıç doz artırımlarına, kan basıncında daha fazla akut düşüş olmayacağı anlaşılana kadar, sıkı kan basıncı takibi eşlik etmelidir.

Örneğin aşağıdaki hasta gruplarında renin anjiyotensin sisteminin kayda değer aktivasyonu beklenir ve kan basıncı takibini de içeren tıbbi gözetim gereklidir:

- Şiddetli ve özellikle habis hipertansiyonu olan hastalarda. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.

- Eşlik eden (özellikle ağır) kalp yetmezliği olan hastalarda. Eğer kalp yetmezliği şiddetliyse, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Sol ventrikül içeri ya da dışarı akımında hemodinamik açıdan anlamlı engel olan hastalarda (örn. aort ya da mitral kapakçık stenozu). Diüretik tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.

- Hemodinamik açıdan anlamlı renal arter stenozu olan hastalarda. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir. Diüretik tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Aşağıda, 'Renal fonksiyonun izlenmesi' başlığı altında bulunan açıklamalara bakınız.

- Önceden diüretik tedavisi görmüş hastalarda. Diüretik kullanımının kesilmesinin ya da dozun düşürülmesinin mümkün olmadığı durumlarda, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.

- Sıvı ya da tuz kaybı olan ya da olabilecek hastalarda (yetersiz sıvı ya da tuz alımı sonucunda, ya da tuz ve sıvı yenilenmesinin yetersiz olduğu durumların örn. ishal, kusma ya da aşırı terleme sonucunda).

- Karaciğer sirozu ve/veya asidi olan hastalarda

- Önemli bir operasyon geçiren hastalarda ve hipotansiyon oluşturan ajanlarla anestezi sırasında

Genellikle, su kaybı, hipovolemi ya da tuz kaybının, tedaviye başlamadan önce düzeltilmesi tavsiye edilir (bununla birlikte, kalp yetmezliği olan hastalarda, bu tür düzeltici işlemler aşırı hacim yüklemesi riskine karşı dikkatlice tartılmalıdır). Bu koşullar klinik olarak yerinde olduğu zaman, RAPALIX PLUS tedavisi ancak eğer aynı zamanda kan basıncındaki aşırı düşüşü ve böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemek üzere uygun adımlar atıldıysa başlatılmalı ya da sürdürülmelidir.

## Cerrahi

Ramipril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle tedavinin, mümkünse cerrahi girişimden bir gün önce kesilmesi önerilir.

- *Kan basıncındaki belirgin bir düşüşün özel bir risk oluşturduğu hastalar*

Kan basıncındaki arzu edilmeyen belirgin bir düşüşün özel bir risk oluşturacağı hastalarda (örn. hemodinamik olarak ilgili koroner damarların ya da beyini besleyen kan damarlarının stenozu olan hastalar), tedavinin başlangıç evresi tıbbi kontrol gerektirir.

- *Primer Hiperaldosteronizm*

Ramipril+hidroklorotiyazid kombinasyonu primer hiperaldosteronizmde tercih edilen bir tedavi değildir. Ramipril+hidroklorotiyazid kombinasyonunun primer hiperaldosteronizmi olan bir hastada kullanılması halinde, plazma potasyum düzeylerinin dikkatli takibi gerekir.

- *Yaşlı hastalar*

Bazı yaşlı hastalar özel olarak ADE inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. 70 yaş üzerindeki hastalarda hiperkalemi riski artar. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.2).

- *Karaciğer hastalığı olan hastalar*

Hidroklorotiyazidler dahil diüretik tedaviye bağlı elektrolit bozuklukları, karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatik ensefalopatiye neden olabilir.

## Böbrek fonksiyonunun izlenmesi

Tedavinin ilk haftalarında, böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve dozajın ayarlanması tavsiye edilmektedir. Aşağıdaki sorunlara sahip hastalarda özel olarak izleme gereklidir;

- Kalp yetmezliği.



- Hemodinamik olarak ilgili unilateral renal arter stenozu olan hastalar da dahil olmak üzere, renovasküler hastalığı olan hastalar. İlk gruptaki hastalarda, serum kreatininindeki küçük bir artış bile böbrek fonksiyonunun unilateral kaybının belirtisi olabilir.

- Böbrek fonksiyon bozukluğu

- Böbrek nakli hastaları

### Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tiazidler üremiye neden olabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda, etkin maddenin birikimine bağlı etkiler ortaya çıkabilir. Protein olmayan azot artışının işaret ettiği, ilerleyici böbrek yetmezliğinin ortaya çıkması halinde, tedavi titizlikle yeniden değerlendirilmeli, gerekirse diüretik tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

### Elektrolit dengesizliği

Diüretik tedavisi alan bütün hastalarda olduğu gibi, serum elektrolitlerinin uygun aralıklarla düzenli olarak izlenmesi gerekir. Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiazidler, sıvı veya elektrolit dengesizliğine neden olabilirler (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz).

Tiyazid diüretiklerin kullanımına bağlı olarak hipokalemi gelişebilmekle beraber, ramiprille eşzamanlı tedavi diüretiklerin neden olduğu hipokalemiyi azaltabilir. Hipokalemi riski karaciğer sirozu olan, diürezin hızlı olduğu, elektrolit alımı yetersiz ve eşzamanlı olarak kortikosteroidler veya ACTH ile tedavi edilen hastalarda daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.5). İlk plazma potasyum düzeyi tayini, tedaviye başladıktan sonra bir hafta içinde yapılmalıdır.

Düşük potasyum düzeylerinin saptanması halinde, gereken düzeltme yapılmalıdır.

Dilüsyonel hiponatremi ortaya çıkabilir. Sodyum düzeylerindeki düşüş başlangıçta asemptomatik seyredebileceğinden, düzenli takip şarttır. Yaşlı ve sirozlu hastalarda daha sık takip yapılmalıdır.

Tiyazidlerin magnezyumun idrarla atılımını artırdıkları gösterilmiştir; buna bağlı olarak hipomagnezemi görülebilir.

### Hiperkalemi

Ramipril/hidroklorotiyazid kombinasyonu da dahil olmak üzere, ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişimi açısından risk taşıyan hastalar, böbrek yetmezliği olanlar, >70 yaş üzeri hastalar, kontrol altına alınmamış diabetes mellitusu olanlar veya potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler ve plazma potasyum düzeyini artıran diğer etkin maddeleri kullanan veya buna yol açan bir durumu (dehidratasyon, kalp yetmezliğinde akut dekompanseasyon, metabolik asidoz) olan hastalardır.

### Hepatik ensefalopati

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere diüretik tedaviye bağlı elektrolit bozuklukları, karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatic ensefalopatiye neden olabilir. Hepatik ensefalopati ortaya çıkması halinde tedavi hemen sonlandırılmalıdır.

### Hiperkalsemi

Hidroklorotiyazid böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonunu uyararak hiperkalsemiye neden olabilir. Paratiroid fonksiyon testleriyle etkileşebilir.

### Anjiyoödem

– Baş, Boyun ve Ekstremiteler:

Bir ADE inhibitörü ile yapılan tedavi sırasında anjiyoödem oluşumu ilaç uygulamasının hemen kesilmesini gerektirir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, larenks ya da gırtlak anjiyoödemini bildirilmiştir. Ölüm riski olan anjiyonörotik ödemin acil tedavisi, EKG ve kan basıncı izlenmesi eşliğinde acil epinefrin uygulamasını (subkutan ya da yavaş intravenöz enjeksiyon) içerir. Hastanın,

hastaneye yatırılarak en az 12-24 saat gözlenmesi ve ancak semptomların tam olarak çözülmesi halinde hastaneden çıkarılması tavsiye edilir.

– *İntestinal:*

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalar abdominal ağrıyla (bulantı veya kusmanın eşlik ettiği veya etmediği) başvurmuştur; bazı olgularda yüz anjiyoödem de görülmüştür. İntestinal anjiyoödem semptomları ADE inhibitörü kesildikten sonra düzelmiştir.

*Akut Miyopi ve İkincil Kapalı Açılı Glokom:*

Hidroklorotiyazid bir sülfonamiddir. Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, geçici miyopi ve akut kapalı açılı glokoma yol açan idiosinkratik bir reaksiyona neden olabilir. Görme keskinliğinde akut başlangıçlı azalma veya göz ağrısı gibi semptomlar, tipik olarak ilaca başlandıktan sonraki birkaç saat ile birkaç hafta içinde başlayabilir. Tedavi edilmeyen akut kapalı açılı glokom, kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, ilaç alımının mümkün olduğunca çabuk kesilmesidir. Göz içi basıncının kontrol altına alınamaması durumunda derhal tıbbi veya cerrahi tedavi uygulanması gerekebilir. Önceden sülfonamid veya penisiline alerji hikayesi de akut kapalı açılı glokom gelişiminin risk faktörleri arasında yer alır.

*Desensitizasyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar*

ADE inhibisyonu altında, böcek zehrine ve diğer alerjenlere karşı oluşabilecek anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyon gelişme eğilimi ve reaksiyonların şiddeti artar. Desensitizasyon öncesinde RAPALIX PLUS tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

*Nötropeni/agranülositoz*

Nadiren nötropeni/agranülositoz gözlenmiş, kemik iliği depresyonu da bildirilmiştir. Olası bir lökopeninin tespitine olanak tanımak için beyaz kan hücre sayımının takibi tavsiye edilmektedir. Tedavinin başlangıç evresinde ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte kollajen hastalığı olanlarda (örn. lupus

eritematoz ya da skleroderma) ya da kan sayımında değişikliklere yol açabilecek diğer ilaçlarla tedavi edilenlerde daha sık takip önerilmektedir. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

#### Etnik farklılıklar

ADE inhibitörleri siyahi hastalarda, siyahi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek oranda anjiyoödeme neden olmaktadır. Diğer ADE inhibitörleri gibi ramipril de, siyahi hastalarda kan basıncının düşürülmesinde, siyahi olmayan hastalara kıyasla daha düşük etkinlik gösterebilir. Bunun büyük olasılıkla, siyahi hipertansiyon hastalarında renin düzeyi düşük hipertansiyonun daha yüksek sıklıkta görülmesine bağlı olduğu düşünölmektedir.

#### Atletler

Hidroklorotiyazid anti-doping testte pozitif analitik sonuca neden olabilir.

#### Metabolik ve endokrin etkiler

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülinin veya oral hipoglisemik ilaçların dozunda ayarlama yapmak gerekebilir. Tiyazid tedavisi sırasında gizli diyabet, aşıkâr hale gelebilir.

Tiyazid diüretiklerle tedaviye bağlı olarak kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlar olabilir. Tiyazid tedavisi uygulanan bazı hastalarda hiperürisemi ortaya çıkabilir veya aşıkâr gut tetiklenebilir.

#### Öksürük

ADE inhibitörlerinin kullanımına bağlı öksürük bildirilmiştir. Öksürük tipik olarak balgamsız ve inatçıdır ve tedavi kesildikten sonra iyileşir. ADE inhibitörlerine bağlı öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Diğer

Alerji ve bronşiyal astım hikayesi olan veya olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) alevlenmesi veya aktivasyonu bildirilmiştir.

Laktoz intoleransı

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Gıda: Ramiprilin absorpsiyonu gıdalardan önemli bir şekilde etkilenmez.

Kontrendike kombinasyonlar:

Bazı yüksek akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. Poliakrilonitril membranlar) ve dekstran sülfat ile düşük dansiteli lipoprotein aferezi gibi, kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporal tedaviler: şiddetli anafilaktoid reaksiyon riski (Bkz. Bölüm 4.3). Bu tür tedavilerin yapılması gerekiyorsa, ya farklı bir diyaliz membranı kullanılmalı ya da farklı sınıftan bir antihipertansifle tedavi düşünülmelidir.

Aliskiren:

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ( $GFR < 60$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Tavsiye edilmeyen etkileşimler:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Potasyum tuzları, heparin, potasyum tutucu diüretikler ve plazma potasyum düzeyini artıran diğer etkin maddeler (Anjiyotensin II antagonistlerin, trimetoprim, takrolimus, siklosporin) ile birlikte verildiğinde serumdaki potasyum konsantrasyonunda bir artış mümkündür. Potasyum içeren

diüretiklerle (örn. spironolakton) ya da potasyum tuzlarıyla birlikte tedavi, serum potasyumunun sıkı takibini gerektirir.

Kullanım önlemleri:

Antihipertansif ajanlar (örn. diüretikler) veya antihipertansif etkili diğer ilaçlar (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezipler, akut alkol alımı, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin) (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1) ile birlikte kullanıldığında antihipertansif etkinin potansiyalize olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (diüretikler için Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Vazopresör sempatomimetikler ve ramiprilin antihipertansif etkisini azaltabilen diğer maddeler (epinefrin): Bunlar, RAPALIX PLUS'ın antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Özel olarak sıkı kan basıncı takibi tavsiye edilmektedir. Ayrıca vazopresör sempatomimetiklerin etkisi hidroklorotiyazid tarafından azaltılabilir.

Allopurinol, immünosüpresif ilaçlar, kortikosteroidler, prokainamid, sitostatikler ve kan tablosunu değiştirebilen diğer ilaçlar kan tablosu değişikliği olasılığını artırır. Hematolojik reaksiyonlar artmış olabilir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Lityum tuzları: ADE inhibitörleri lityum atılımını azaltabilir. Bu durum serumdaki lityum düzeylerinin artmasına ve lityuma bağlı toksisitenin artmasına yol açabilir. Bu nedenle lityum düzeyleri izlenmelidir. Ramipril+hidroklorotiyazidin lityumla birlikte kullanılması önerilmez.

Antidiyabetik ajanlar (örn. insülin ve sülfonilüre türevleri): ADE inhibitörleri insülin direncini azaltabilir. İzole edilmiş vakalarda, böyle bir azaltma antidiyabetiklerle birlikte tedavi edilen hastalarda hipoglisemik reaksiyonlara yol açabilir. Hidroklorotiyazid antidiyabetiklerin etkisini azaltabilir. Bu yüzden, birlikte uygulamanın başlangıç evresinde sıkı kan glikozu takibi tavsiye edilmektedir.

Dikkat edilmesi gereken durumlar:

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (örn. indometazin) ve asetilsalisilik asit: Akut böbrek yetmezliği gelişebileceği veya serum potasyumunda artış olabileceği gibi RAPALİX PLUS etkisinde olası azalma olasılığı vardır.

Oral antikoagülanlar: Hidroklorotiyazidle eşzamanlı kullanıma bağlı olarak antikoagülan etki azalabilir.

Kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin B, karbenoksolon, büyük miktarlarda meyan kökü, laksatifler (uzun süreli kullanımda) ve diğer kaliüretik veya plazma potasyum düzeyini düşüren ajanlar: Hipokalemi riskinde artış.

Digitalis preparatları, QT aralığını uzattığı bilinen etkin maddeler ve antiaritmikler: Elektrolit konsantrasyonundaki değişmelerin (örn. hipokalemi, hipomagnezemi) bir sonucu olarak bu ilaçların proaritmik toksisitesi artabilir veya antiaritmik etkileri azalabilir.

Metildopa: Hemoliz mümkündür.

Kolestiramin veya enteral uygulanan diğer iyon değiştiriciler: Hidroklorotiyazid absorpsiyonunda azalma. Sülfonamid diüretiklerin, bu ilaçlardan en az bir saat önce veya 4-6 saat sonra alınması gerekir.

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

Kalsiyum tuzları ve plazma kalsiyum düzeyini yükselten tıbbi ürünler: Hidroklorotiyazidle eşzamanlı uygulanmaları halinde serum kalsiyum düzeylerinde artış beklenir; bu nedenle serum kalsiyum düzeyinin yakından takip edilmesi gereklidir.

Karbamazepin: Hidroklorotiyazidle aditif etkiye bağlı olarak hiponatremi riski.

İyot içeren kontrast maddeler: Hidroklorotiyazidin de dahil olduğu diüretiklerle dehidratasyon durumunda, özellikle iyot içeren kontrast maddeler yüksek dozda uygulandığında akut böbrek yetmezliği riski artar.

Penisilin: Hidroklorotiyazid distal tubulustan atılır ve penisilin atılımını azaltabilir.

Kinin: Hidroklorotiyazid kinin atılımını azaltabilir.

Heparin: Serum potasyum konsantrasyonu artabilir.

Alkol: Ramipril artmış vazodilatasyona sebep olabilir ve böylece alkolün etkisini arttırabilir.

Tuz: Yüksek gıdasal tuz alımı RAPALİX PLUS'ın antihipertansif etkisini zayıflatabilir.

mTOR inhibitörleri ya da DPP-IV inhibitörleri: mTOR inhibitörleri (örn. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ya da vildagliptin gibi ilaçların eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırabilir. Tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ADE inhibitörleri veya diüretikler olmadan mümkün olmayan tedavi rejimlerine geçiş durumlarında hamilelikten kaçınılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince uygun ve etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır. Kontrasepsiyon yöntemlerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Ramipril, gebelerde kullanılmamalıdır. Bu yüzden tedaviye başlanmadan önce, hamilelik durumu değerlendirilmelidir.



ADE inhibitörleri veya diüretikler olmadan mümkün olmayan tedavi rejimlerine geçiş durumlarında hamilelikten kaçınılmalıdır. Aksi takdirde fetüse zarar verme riski doğar.

Gebeliğin ilk trimestirinde ADE inhibitörlerinin kullanımına ilişkin teratojenik riske ait epidemiyolojik kanıt için karara varılamamış olmakla birlikte bir miktar risk artışı dışlanamaz. ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesinin gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebelik planlayan hastalarda tedavi gebelikte güvenilirlik profili saptanmış alternatif antihipertansif tedaviye değiştirilmelidir. Gebelik tanısı konulduktan sonra ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygunsa alternatif tedavi başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimestirde ADE inhibitörü/ Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti (AIIRA) tedavisinin insanda fetotoksisite (renal fonksiyonda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimestirinde ADE inhibitörü maruziyetinde renal fonksiyon ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilir.

Anneleri ADE inhibitörü kullanmış yenidoğanlar hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin üçüncü trimestirinde uzun süreli hidroklorotiazid kullanımı fetoplasental iskemi ve büyüme geriliği riskine neden olabilir. Ayrıca nadiren doğuma yakın zamanda kullanımda yenidoğanda hipoglisemi ve trombositopeni olguları bildirilmiştir. Hidroklorotiazid plazma hacmini ve uteroplasental kan akımını düşürebilir.

### **Laktasyon dönemi**

Ramipril tedavisi emzirme sırasında gerekliyse, bebeği az miktarda anne sütüne geçen ramiprilden ve hidroklorotiyazidden korumak için hasta annenin süt vermemesi veya tedaviyi sonlandırması gerekir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Ne erkek ne de dişi sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. İlacın bileşenleriyle tek tek elde edilen sonuçlar temelinde herhangi bir toksik etki beklenmediğinden, kombine ürünün fertilite ve üreme yeteneği üzerindeki olası etkilerini araştırmak üzere çalışma yapılmamıştır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler**

Bazı advers etkiler (örn. baş dönmesi, dengesizlik hissi gibi kan basıncındaki düşüşün bazı semptomları) hastanın konsantrasyon ve tepki verme yetilerini bozabilir, bu yüzden, bu yetilerin kullanımının özel önemi olan durumlarda (örn. bir motorlu araç ya da makine kullanımını) bir risk teşkil eder.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Ramipril + hidroklorotiyazidin güvenlilik profili hipotansiyon ve/veya artan diürez sonucu sıvı azalmasına bağlı advers reaksiyonları içerir. Ramipril etkin maddesi sürekli kuru öksürüğe yol açabilirken hidroklorotiyazid etkin maddesi glukoz, lipid ve ürik asit metabolizmasında bozulmaya yol açabilir. İki etkin madde plazma potasyum düzeyi üzerinde ters etkiye sahiptir.

Ciddi advers reaksiyonlar anjiyoödem ya da anafilaktik reaksiyon, renal ya da hepatik yetmezlik, pankreatit, ciddi deri reaksiyonları ve nötropeni/agranülositozu içerir.

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki kural kullanılarak tanımlanmaktadır:

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

	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Bilinmiyor
<u>İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)</u>				Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)
<u>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</u>		Lökosit hücresi sayısında azalma, eritrosit sayısında azalma, hemoglobinde azalma, hemolitik anemi, trombosit sayısında düşüş		Kemik iliği yetersizliği, agranülositoz dahil olmak üzere nötropeni, pansitopeni, eozinofili, sıvı eksikliği kapsamında hemokonsantrasyon
<u>Bağışıklık sistemi hastalıkları</u>				Ramiprile veya hidroklorotiyazide karşı anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar, antinükleer antikor artışı (ADE inhibisyonunda böcek zehrine karşı ciddi anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar da artmaktadır) antinükleer antikor artışı
<u>Endokrin hastalıklar</u>				Uygunsuz antidiüretik hormon salıverilmesi sendromu (SIADH)
<u>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</u>	Yetersiz diabetes mellitus kontrolü, glukoz toleransında azalma, kan glukozu artışı, kanda ürik asit artışı, gutun şiddetlenmesi, hidroklorotiyazide bağlı olarak kan kolestrolü ve/veya trigliserid artışı	Anoreksi, iştah azalması  Kan potasyum düzeyinde düşüş, hidroklorotiyazide bağlı susama	Kan potasyum düzeyinde ramiprile bağlı artış	Kan sodyum düzeyinde düşüş  Hidroklorotiyazide bağlı glikozüri, metabolik alkaloz, hipokloremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, dehidratasyon

<u>Psikiyatrik hastalıklar</u>		Depresif duygu durum, apati, anksiyete, sinirlilik, somnolans dâhil olmak üzere uyku bozuklukları (sersemlik, uyku hali)		Konfüzyonel durum, huzursuzluk, dikkat bozuklukları (konsantrasyon sorunları)
<u>Sinir sistemi hastalıkları</u>	Baş ağrısı, baş dönmesi	Vertigo, parestezi, tremor, denge bozukluğu, yanma hissi, disgözi (tat bozuklukları), agözi (tat alma duyusu kaybı)		İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil olmak üzere serebral iskemik, psikomotor becerilerde bozukluk (reaksiyonların bozulması), parozmi (koku bozuklukları)
<u>Göz hastalıkları</u>		Bulanık görme dahil olmak üzere görme bozuklukları, konjunktivit		Ksantopsi, hidroklorotiyazide bağlı olarak lakrimasyonun azalması ve akut kapalı açılı glokom
<u>Kulak ve kulak içi hastalıkları</u>		Kulak çınlaması		İşitme bozukluğu
<u>Kardiyak hastalıklar</u>		Angina pektoris dahil olmak üzere miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, palpasyonlar, periferik ödem		Miyokard infarktüsü
<u>Vasküler hastalıklar</u>		Hipotansiyon, ortostatik kan basıncı düşüşü (ortostatik regülasyon bozukluğu), senkop, cilt kızarması		Ciddi sıvı eksikliği kapsamında tromboz, vasküler stenoz, hipoperfüzyon (perfüzyon bozukluklarının alevlenmesi), Raynaud fenomeni, vaskülit
<u>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</u>	Prodüktif olmayan gıcık yapan öksürük, bronşit,	Sinüzit, dispne, burun tıkanıklığı,		Astımın şiddetlenmesi dâhil olmak üzere bronkospazm,

				alerjik alveolit (pnömonit), hidroklorotiyazide bağlı kardiyojenik olmayan pulmoner ödem
<u>Gastrointestinal hastalıklar</u>		Gastrointestinal enflamasyon (gastrointestinal kanaldaki enflamatuvar reaksiyonlar), sindirim bozuklukları, abdominal rahatsızlık, dispepsi, gastrit bulantı, konstipasyon,  Hidroklorotiyazide bağlı gingivitis	Kusma, aftöz stomatit (oral kavitedeki enflamatuvar reaksiyonlar), glossit, diyare, üst abdominal ağrı, ağız kuruluğu	Pankreatit (ADE inhibitörleri ile fatal sonuç veren olgular çok istisnai olarak bildirilmiştir), pankreas enzimlerinde artış, ince bağırsakta anjiyoödem  Hidroklorotiyazide bağlı sialoadenit
<u>Hepatobilyer hastalıklar</u>		Kolestatik ya da sitolitik hepatit (fatal sonuç çok istisnaidir), karaciğer enzimi ve/veya konjuge bilirubin artışı  Hidroklorotiyazide bağlı taşlı kolesistit		Akut karaciğer yetersizliği, kolestatik sarılık, hepatosellüler hasar
<u>Deri ve derialtı dokusu hastalıkları</u>		Anjiyoödem; çok istisnai olarak, anjiyoödemden kaynaklanan hava yolu tıkanıklığı fatal sonuç verebilmektedir; psöriaziform dermatit, hiperhidroz (terleme), özellikle makülopapüler döküntü, kaşıntı, alopesi		Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, pemfigus, psöriazisin şiddetlenmesi, ekzfoliyatif dermatit, foto sensitivite reaksiyonu, onkoliz, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, ürtiker

				Hidroklorotiyazide bağlı sistemik lupus eritematoz
<u>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</u>		Miyalji		Artralji, kas spazmları (kas krampları)  Hidroklorotiyazide bağlı kas zayıflığı, kas-iskelet sertliği, tetani
<u>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</u>		Akut böbrek yetersizliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar çıkışında artış, kan üre artışı, kan kreatininde artış		Önceden mevcut olan proteinürinin kötüleşmesi  Hidroklorotiyazide bağlı interstisyel nefrit
<u>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</u>		Geçici erektil impotans		Libido azalması, jinekomasti
<u>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</u>	Bitkinlik (yorgunluk), asteni (zayıflık)	Göğüs ağrısı, pireksi (ateş)		

#### Seçilen yan etkilerin tanımı

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Belirtiler: Doz aşımı, kalıcı diürez, aşırı periferik vazodilatasyon (belirgin hipotansiyon, şok ile), bradikardi, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmi, komayı da içeren bilinç kaybı, serebral konvülsiyonlar, parezi ve paralitik bağırsak tıkanmasına yol açabilir.

Ani diürezler, üriner çıkışın tıkanıdığı hastalarda (ör.: prostatik hiperplazi), mesanenin aşırı şişmesi ile birlikte akut üriner retansiyona sebep olabilir.

Tedavi: Aşırı doz alımında tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Mide lavajı, adsorbanların uygulanması, sodyum sülfat ile (mümkünse ilk 30 dakika içinde) gibi primer detoksifikasyon düşünülmelidir. Hipotansiyon durumunda, sıvı ve tuz verilmesine ek olarak  $\alpha_1$ -adrenerjik agonistlerin (örn. norepinefrin, dopamin) ve bazı nadir araştırma laboratuvarlarında mevcut olan anjiyotensin II (anjiyotensinamid) uygulamaları dikkate alınmalıdır.

Ramipril ya da ramiprilatın eliminasyonunu hızlandırmada, zorlu diürezin, idrar pH'ındaki değişimin, hemofiltrasyonun ya da diyalizin etkisi ile ilgili hiçbir deneyim mevcut değildir. Yine de, diyaliz ya da hemofiltrasyon düşünülüyorsa Bölüm 4.3'e bakınız.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörü ve diüretik kombinasyonları

ATC kodu: C09BA05

RAPALİX PLUS antihipertansif ve diüretik etkilere sahiptir. Ramipril ve hidroklorotiyazid antihipertansif tedavi için tek başına ya da birlikte kullanılmaktadır. Her iki maddenin antihipertansif etkileri birbirini tamamlamaktadır.

Her iki bileşenin kan basıncını düşürücü etkileri yaklaşık olarak katkısız iken, hidroklorotiyazidin etkisine eşlik eden potasyum kaybı ramipril kullanımıyla hafiflemektedir.

Etki mekanizması

Ramipril:

Ön ilaç ramiprilin aktif metaboliti olan ramiprilat, dipeptidilkarboksipeptidaz I enzimini (eşanlamları: anjiyotensin dönüştürücü enzim, kininaz II) inhibe etmektedir. Plazma ve dokuda, bu enzim anjiyotensin I'in aktif vazokonstrüktör madde anjiyotensin II'ye dönüşümünü ve aktif vazodilatatör bradikinin parçalanmasını katalize etmektedir.

Azalan anjiyotensin II oluşumu ve bradikinin parçalanmasının inhibisyonu vazodilatasyona yol açmaktadır.

Anjiyotensin II aynı zamanda aldosteron salıverilmesini de uyardığından, ramiprilat aldosteron sekresyonunda bir azalmaya neden olmaktadır.

ADE inhibitörleri düşük renin hipertansiyonu olan hastalarda bile etkilidir. ADE inhibitörü monoterapisine ortalama yanıtın siyah (Afro-Karayip) hipertansif hastalarda (çoğunlukla düşük renin hipertansif popülasyon) siyah olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid bir tiyazid diüretiktir. Distal tübülde sodyum ve klorür reabsorpsiyonunu inhibe etmektedir. Bu iyonların artan renal atılımına idrar çıkışında artış (suyun ozmotik bağlanmasına bağlı) eşlik etmektedir. Potasyum ve magnezyum atılımı artmakta ve ürik asit atılımı azalmaktadır. Yüksek dozlar bikarbonatların atılımında artışa yol açmakta ve uzun süreli tedavi kalsiyum atılımını azaltmaktadır.

Hidroklorotiyazidin olası antihipertansif etki mekanizmaları şunlar olabilir: değişen sodyum dengesi, ekstrasellüler su ve plazma hacminde azalma, renal vasküler dirençte bir değişiklik ve norepinefrin ile anjiyotensin II'ye yanıtta bir azalma.



## Farmakodinamik özellikler

### Ramipril:

Ramiprilin uygulanması periferik arteriyel dirençte belirgin bir azalmaya neden olmaktadır.

Genel olarak, renal plazma akımında ve glomerüler filtrasyon hızında önemli bir değişiklik yoktur.

Ramiprilin hipertansiyonu olan hastalara uygulanması, kalp atım hızında dengeleyici bir artış olmaksızın yatar durumda ve ayakta kan basıncında bir azalmaya yol açmaktadır.

Hastaların çoğunda, tek bir dozun antihipertansif etkisinin başlangıcı oral uygulamadan 1 – 2 saat sonra açıkça görülmektedir. Tek dozun doruk etkisine çoğunlukla oral uygulamadan 3 – 6 saat sonra erişilmektedir. Tek bir dozun antihipertansif etkisi çoğunlukla 24 saat sürmektedir.

Ramipril ile devam eden tedavinin maksimum antihipertansif etkisi genellikle 3 – 4 hafta sonra açıkça görülmektedir. Antihipertansif etkinin 2 yıl süren uzun süreli tedavide devam ettiği gösterilmiştir.

Ramiprilin ani kesilmesi kan basıncında hızlı ve aşırı bir rebound artışa yol açmamaktadır.

### Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid ile diürez 2 saat sonra başlamakta, 4 saat sonra doruk düzeye ulaşmakta ve yaklaşık 6 – 12 saat devam etmektedir.

Antihipertansif etki 3 – 4 gün sonra başlamakta ve tedavi kesildikten sonra bir haftaya kadar devam edebilmektedir.

Kan basıncını düşürücü etkiye, filtrasyon fraksiyonunda, renal vasküler dirençte ve plazma renin aktivitesinde hafif artışlar eşlik etmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

### Ramipril ve hidroklorotiyazidin eşzamanlı kullanımı

Klinik çalışmalarda kombinasyon, ürünlerin tek başına uygulanmasına göre kan basıncında daha fazla düşüşe yol açmıştır. Muhtemelen renin-anjiyotensin-aldosteron sistem blokajı nedeniyle ramipril ile hidroklorotiyazid eşzamanlı kullanımı bu diüretiklerle ilişkili potasyum kaybını tersine çevirebilir. Bir ADE inhibitörü ve bir tiyazid diüretiğinin kombinasyonu sinerjistik bir etki oluşturur ve tek başına diüretiğin yol açtığı hipokalemi riskini de azaltır.

### Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonuçları ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir

ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokleri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ( $\geq 50,000$  mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Ramipril:

Emilim:

Ramipril oral yoldan uygulandıktan sonra hızla absorbe olmaktadır; ramiprilin plazma konsantrasyonu pik değerine bir saat içinde ulaşılır.

Eliminasyon yollarından yalnızca birini temsil eden idrarda radyoaktivitenin elde edilmesi yoluyla ölçüldüğü üzere, ramiprilin absorpsiyonu en az %56'dır. Ramiprilin gıdalarla birlikte uygulanmasının absorpsiyon üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

2.5 mg ve 5 mg ramiprilin oral yoldan uygulanmasından sonra ramiprilatın biyoyararlanımı, aynı dozların intravenöz uygulanmasından sonraki mevcudiyeti ile karşılaştırıldığında yaklaşık %45'dir.

Dağılım: Ramipril ve ramiprilatın proteine bağlanması sırasıyla yaklaşık %73 ve %56'dır.

Biyotransformasyon:

Ramipril neredeyse tamamen ramiprilat ve diketopiperazin ester, diketopiperazin asit, ramipril/ramiprilat glukuronidlerine metabolize olur.

Eliminasyon:

Metabolitler esas olarak renal yol ile atılır.

Ramiprilat plazma konsantrasyonu polifazik olarak azalır. Anjiyotensin dönüştürücü enzime güçlü ve doyurulabilir biçimde bağlanması ve yavaş ayrılması nedeniyle ramiprilat çok düşük plazma konsantrasyonlarında uzun süreli bir terminal eliminasyon fazı gösterir.

Günde tek doz çoklu ramipril kullanımında ramiprilat konsantrasyonunun etkili yarılanma ömrü 5-10 mg doz aralığında 13-17 saat ve 1.25-2.5 mg doz aralığında daha uzundur. Bu fark enzimin ramiprilata bağlanmasındaki doyum kapasitesi ile ilişkilidir.

Tek doz ramipril sonrasında anne sütünde ramipril ve metaboliti saptanamayan düzeylerde dir. Fakat çoklu dozdaki etki bilinmemektedir.

Renal yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

Ramiprilatın renal atılımı renal fonksiyonu bozuk hastalarda azalır ve renal ramiprilat klerensi kreatinin klerensi ile orantılıdır. Bu durum renal fonksiyonu

normal olan kişilere göre daha yavaş atılan ramiprilat plazma konsantrasyonunun yükselmesine yol açar.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda ramiprilin ramiprilata metabolize olması hepatic esterazların aktivitesinin azalması nedeniyle azalmıştır ve bu hastalarda plazma ramipril düzeyi yükselmiştir. Bununla birlikte bu hastalarda ramiprilat pik konsantrasyonları normal hepatic fonksiyonu olan kişilerden farklı değildir.

Hidroklorotiyazid:

Emilim:

Oral uygulamadan sonra hidroklorotiyazidin yaklaşık %70'i absorbe olmaktadır; hidroklorotiyazidin plazma konsantrasyonu pik değerine 1.5-5 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Hidroklorotiyazidin yaklaşık %40'ı plazma proteinlerine bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazidin hepatic metabolizması ihmal edilebilir düzeydedir.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid neredeyse tamamen (%95'in üzerinde) böbrek yoluyla değişmemiş olarak atılmaktadır. Tek bir dozun oral yoldan uygulanmasından sonra, %50-70'i 24 saat içinde atılmaktadır.

Eliminasyon yarılanma ömrü 5 - 6 saattir.

Renal yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

Hidroklorotiyazidin renal atılımı renal fonksiyonu bozuk hastalarda azalır ve renal hidroklorotiyazid klerensi kreatinin klerensi ile orantılıdır. Bu durum

renal fonksiyonu normal olan kişilere göre daha yavaş atılan hidroklorotiyazid plazma konsantrasyonunun yükselmesine yol açar.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

Hepatik sirozu olan hastalarda hidroklorotiyazid farmakokinetiği anlamlı derecede değişmemiştir. Hidroklorotiyazid farmakokinetiği kalp yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Ramipril + Hidroklorotiyazid:

Ramipril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanması biyoyararlanımlarını etkilemez.

Kombinasyon ürününün bileşenleri içeren ürünlerle biyoeşdeğer olduğu düşünülebilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Fare ve sıçanlarda ramipril ve hidroklorotiyazid kombinasyonu 10,000 mg/kg doza kadar akut toksisite göstermemiştir. Sıçan ve maymunlarda yürütülen tekrarlayan doz çalışmaları yalnızca elektrolit dengesinde bozukluk göstermiştir.

Etkin madde bileşenlerinin risk göstermemesi nedeniyle kombinasyon ürünü için mutajenisite ve karsinojenisite çalışması yürütülmemiştir.

Sıçan ve tavşanlarda yürütülen üreme çalışmaları kombinasyonun bileşenlere tek başına kullanımına göre biraz daha toksik olduğunu göstermekle birlikte, çalışmaların hiçbirinde kombinasyon için teratojenik etki saptanmamıştır

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (sığırcı kaynaklı)

Kısmen prejelatinize mısır nişastası (starch 1500)

Kalsiyum karbonat

Kroskarmeloz sodyum

Sodyum stearil fumarat

**6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

**6.3. Raf ömrü**

24 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Turgut İlaçları A.Ş.

Feriköy Fırın Sokak No: 61

34381 Şişli/İSTANBUL

Tel: (212) 232 42 04

Faks: (212) 232 42 91

**8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

224/41

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 15.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi : -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**