

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİLACE PLUS 20 mg/25 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

20 mg lisinopriile eşdeğer 21,80 mg lisinopril dihidrat ve 25 mg hidroklorotiyazid içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol 35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Açık somon renkli, hafif bikonveks tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RİLACE PLUS, kombine tedavi gerektiren hastalarda esansiyel hipertansiyonun tedavisi için endikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

RİLACE PLUS tablet orta derece veya şiddetli hipertansiyon tedavisinde tercih edilmelidir. Monoterapi veya diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan hastalarda RİLACE PLUS tablet tedavisine geçilebilir.

Doz, her hastada alınan yanıtı göre ayarlanmalıdır. Genellikle 20 mg lisinopril + 12,5 mg hidroklorotiyazid yeterli kan basıncı kontrolünü sağlar. Bu dozun yeterli olmadığı hastalarda hidroklorotiyazidin dozu yükseltmek istendiğinde, 20 mg lisinopril + 25 mg hidroklorotiyazid kullanılmalıdır.

RİLACE PLUS tabletin önerilen başlangıç tedavi dozu günde bir defa 1 tablettir. Eğer istenen terapötik etkiye bu dozla 2-4 hafta içerisinde ulaşılamazsa, RİLACE PLUS tabletin dozu günde bir defa iki tablet olmak üzere artırılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

#### Uygulama şekli

Sadece oral kullanım içindir. Tabletler bir bardak suyla çiğnenmeden yutulmalıdır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 mL/dk. üzerinde olan hastalarda normal doz kullanılabilir.

Tiyazid grubu diüretikler böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun bir diüretik olmayabilir ve kreatin klerensi 30 mL/dk. ve altında olan hastalarda (orta ve ağır böbrek yetmezliği olanlar) etkisizdir.

RİLACE PLUS böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılmamalıdır. Kreatinin klerensi >30 ve <80 mL/dk olan hastalarda RİLACE PLUS, bileşenleri ancak tek tek titre edildikten sonra kullanılabilir. Hafif böbrek yetmezliğinde lisinopril tek başına kullanıldığında, başlangıçta 5 ila 10 mg önerilir.

Ağır böbrek yetmezliği olanlarda, tiazid grubu diüretik yerine bir kıvrım diüretiği lisinopril tedavisine eklenmelidir. Bu nedenle, kreatin klerensi düşük olan hastalarda RİLACE PLUS kullanılması önerilmez.

**Önceki diüretik tedavisi:** RİLACE PLUS ile başlangıç dozunu takiben semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu durum daha önceki diüretik tedavisi nedeni ile vücudunda volüm ve/veya tuz kaybı meydana gelmiş hastalarda daha olasıdır.

RİLACE PLUS ile tedaviye başlamadan 2-3 gün önce diüretik tedavisi durdurulmalıdır. Eğer bu mümkün değilse, tedaviye tek başına 5 mg lisinopril dozu ile başlanmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalar, birlikte kullanılan lisinopril ve hidroklorotiyazidin etkililik ve tolerabilitesinin yaşlı ve genç hipertansif hastalarda benzer olduğunu göstermektedir.

20 ila 80 mg günlük doz aralığında kullanılan lisinopril, yaşlı (65 yaş ve üzeri) ve yaşlı olmayan hipertansif hastalarda eşit derecede etkilidir. Yaşlı hipertansif hastalarda, diyastolik kan basıncını düşürme açısından lisinopril monoterapisi, hidroklorotiyazid veya atenolölün kullanıldığı monoterapiler kadar etkilidir. Klinik çalışmalarda, yaşın lisinoprilin tolerabilitesine etkisi olmamıştır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Lisinopriye, bileşiminde bulunan yardımcı maddelere veya diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde,
- Hidroklorotiyazid veya diğer sülfonamid türevi ilaçlara karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde,
- ADEİ ile tedavi sırasında anjiyo-ödem görülmüş hastalarda,
- Hereditör ya da idiyopatik anjiyo-ödemi olan hastalarda,
- Anürisi olan hastalarda,
- Renal arter stenozu olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dk.),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Gebelikte kontrendikedir.
- RİLACE PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5. ve 5.1).

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### Akut Solunum Toksisitesi

Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dâhil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir.

ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, RİLACE PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

### **Semptomatik hipotansiyon**

Bütün antihipertansif terapilerde olduğu gibi, bazı hastalarda semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu olay komplikasyonsuz hipertansif hastalarda nadiren görülmüştür. Ancak diüretik tedavi, tuz kısıtlama diyeti, diyaliz, diyare ya da kusma gibi nedenlerle su kaybına uğramış veya renine bağlı ciddi hipertansiyonu olan hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir.

Semptomatik hipotansiyon riski artmış olan hastalar tedaviye başlanırken ve doz ayarlanırken yakından izlenmelidir. Benzer uygulamalar, kan basıncında aşırı düşüşün miyokard infarktüsüne ya da serebrovasküler olaya yol açabileceği, iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan kişiler için de geçerlidir.

Normal veya düşük kan basıncına sahip kalp yetmezliği olan bazı hastalarda, lisinopril ile sistemik kan basıncında ek düşüş olabilir. Bu etki beklenmektedir ve genellikle tedaviyi bırakmamak için bir sebep değildir. Eğer hipotansiyon semptomatik hale gelirse, bir doz azalması veya lisinopril-hidroklorotiyazidin kesilmesi gerekli olabilir.

Semptomatik hipotansiyon riski yüksek olan hastalarda, tedavinin başlangıcı ve doz ayarlaması yakın tıbbi gözetim altında izlenmelidir.

Kan basıncındaki aşırı düşme, miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olaya neden olabileceğinden, iskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda bu ilaçla tedavi sırasında özel dikkat gösterilmelidir.

Hipotansiyon görülürse, hasta sırtüstü yatırılmalı ve gerekirse, intravenöz infüzyon yolu ile serum fizyolojik uygulanmalıdır. Geçici hipotansif cevap daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir. Kan hacmi ve basıncı düzenlendikten sonra, daha düşük dozlarda tedavinin yeniden başlatılması mümkün olabilir veya ilacın formülündeki etkin maddelerden biri uygun şekilde tek başına kullanılabilir.

### **Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati**

Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi RİLACE PLUS, aort stenozu veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

### **Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual 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 bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

### **Böbrek fonksiyon bozukluğu**

Tiyazidler, böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanılmak için uygun diüretikler olmayabilir. Ayrıca kreatinin klerensinin 30 mL/dk veya daha düşük olduğu durumlarda (yani orta veya şiddetli böbrek yetmezliği) etkili değildir.

RİLACE PLUS, her bir bileşenin titrasyonu kombine tabletteki dozlara ihtiyaç olduğunu gösterinceye kadar, böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi  $\leq$  80 mL/dk) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedaviye başlamanın ardından hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bir miktar bozulmaya yol açabilir. Bu durumda genellikle tersine çevrilebilir akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir.

ADE inhibitörleri kullanan bilateral böbrek arter stenozu veya soliter böbreğe giden arterin stenozu olan bazı hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde tedavinin kesilmesiyle düzelebilen yükselmeler görülmüştür. Bu özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda muhtemeldir. Eğer renovasküler hipertansiyon da mevcutsa şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski yüksektir. Bu hastalarda tedaviye, yakın tıbbi gözetim altında düşük dozlarla ve dikkatli doz titrasyonu ile başlanmalıdır. Diüretikler ile tedavi yukarıdaki duruma katkı yapan bir faktör olabileceğinden, RİLACE PLUS tedavisinin ilk birkaç haftasında böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Önceden bilinen herhangi bir böbrek rahatsızlığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, lisinopril diüretikler ile kombine olarak verildiğinde kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde minör ve geçici artışlar gözlenmiştir. Böyle bir durum RİLACE PLUS ile tedavi sırasında görülürse, kombine tedaviye son verilmelidir. Tedaviye azaltılmış dozlarla yeniden başlamak mümkündür veya etkin maddelerden herhangi biri uygun şekilde tek başına kullanılabilir.

### **Önceki diüretik tedavisi**

Diüretik tedavisi, lisinopril/hidroklorotiyazid kullanımına başlamadan 2-3 gün önce kesilmelidir. Bu mümkün değilse, tedaviye sadece lisinoprilin 5 mg'lık dozu ile başlanmalıdır.

### **Renal transplantasyon**

Yakın zamanda böbrek nakli olan hastalarla ilgili deneyim bulunmadığından dolayı kullanılmamalıdır.

### **Hemodiyalizdeki hastalardaki anafilaktoid reaksiyonlar**

Böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda RİLACE PLUS kullanılmamalıdır.

Bazı hemodiyaliz prosedürlerine giren (örn, yüksek-akış membran AN 69 ile ve dekstran sülfat ile düşük yoğunluktaki lipoproteinlerin (LDL) aferezi sırasında) ve eş zamanlı olarak bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda farklı tipte bir diyaliz membranı veya farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanılması önerilir.

### **Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) afereziyle alakalı anafilaktoid reaksiyonlar**

Nadiren, dekstran sülfat ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar gelişmiştir. Bu reaksiyonlar, her bir aferezden önce ADE inhibitörü tedavisinin geçici olarak kesilmesi ile önlenmiştir.

## **Hepatik hastalıklar**

Sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatic komaya neden olabileceği için tiyazidler, hepatic fonksiyon bozukluğu veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık ya da hepatit ile başlayan ve ani gelişen nekroz ya da (bazen) ölümlü devam eden sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılmamıştır. Lisinopril/hidroklorotiyazid tedavisi sırasında sarılık gelişen ya da hepatic enzimlerin belirgin elevasyonu görülen hastalarda lisinopril/hidroklorotiyazid kullanımı durdurulmalı ve uygun tıbbi takip başlatılmalıdır.

## **Ameliyat/anestezi**

Büyük bir ameliyata girecek olan hastalarda veya hipotansiyona neden olacak maddelerle yapılan anestezi sırasında lisinopril, kompanse renin salgılanmasına sekonder olan anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Eğer hipotansiyon görülürse ve bu mekanizmadan kaynaklandığı düşünülüyorsa, volüm artırılması ile bu durum düzeltilebilir.

## **Metabolik ve endokrin etkileri**

ADE inhibitörleri ve tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin dahil, antidiyabetik ajanlar için doz ayarlanması gerekli olabilir.

Oral antidiyabetik ilaçlar ya da insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda, glisemik kontrol ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında yakından izlenmelidir. Tiyazid tedavisi sırasında gizli diyabet ortaya çıkabilir.

Tiyazidler idrardan kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyumunda aralıklı ve hafif yükselmeye neden olabilir. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizmin bir göstergesi olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler ile tedaviye ara verilmelidir.

Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artış tiyazid içeren diüretik tedavisi ile ilişkili olabilir. Tiyazid tedavisi bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gut ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak, lisinopril idrardaki ürik asidi artırabilir ve böylece hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltabilir.

## **Elektrolit dengesizliği**

Diüretik tedavi gören hastalarda, belirli aralıklarla, serum elektrolitlerinin tayini yapılmalıdır.

Hidroklorotiyazidi de içeren tiyazidler, sıvı ya da elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) yol açabilir. Elektrolit/sıvı dengesizliği belirtileri; ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, uyuşukluk, sersemlik, karın ağrısı ya da kramplar, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı ya da kusma gibi mide-bağırsak sistemi rahatsızlıklarıdır. Ödemli hastalarda, sıcak havada dilüsyonel hiponatremi ortaya çıkabilir. Klorür eksikliği genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmez. Tiyazidlerin, hipomagnezemi ile sonuçlanabilen, magnezyumun üriner atılımını artırdığı gösterilmiştir.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyumun aralıklı ve zayıf elevasyonuna neden olabilir. Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizmin göstergesi olabilir. Tiyazidler, paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce kesilmelidir.

## **Hiperkalemi**

Lisinopril de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda serum

potasyum düzeylerinde artışlar gözlenmiştir.

Hiperkalemi gelişimi için risk altındaki hastalar arasında böbrek yetmezliği, diyabet ya da eşzamanlı potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz ikameleri ya da serumdaki potasyumu arttıran diğer ilaçları kullanan hastalar (örn. heparin, ko-trimoksazol olarak da bilinen trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonu) mevcuttur. Yukarıda belirtilen ajanların birlikte kullanımı uygun görülüyorsa, serum potasyumunun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.5).

### **Diyabetik hastalar**

Oral antidiyabetik ilaçlar ya da insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda, glisemik kontrol ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

### **Hipersensitivite/Anjiyoödem**

Lisinopril dahil, ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastaların yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larenksinde seyrek olarak anjiyoödem bildirilmiştir. Bu durum, tedavi sırasında herhangi bir zamanda görülebilir. Böyle durumlarda, RİLACE PLUS uygulaması derhal durdurulmalı ve hastayı göndermeden önce semptomların tamamen ortadan kalktığından emin olmak için uygun tedavi ve takip yapılmalıdır. Nefes almada zorluk olmaksızın sadece dil şişmesi olan durumlarda dahi, antihistaminikler ve kortikosteroidler ile tedavi yeterli olmayabileceğinden, hastaların uzun süre gözlenmesi gerekebilir.

Çok seyrek olarak, laringeal ödem veya dil ödemeine bağlı ölümler bildirilmiştir. Özellikle daha önce hava yolu ameliyatı geçirmiş olan, dil, glotis veya larenks ödemi olan hastalarda, hava yolunun kapanması muhtemeldir. Bu gibi durumlarda hemen adrenalın uygulanması ve/veya solunum yolunun açık tutulmasını içeren acil tedavi uygulanmalıdır. Semptomlar tamamen ve sürekli olarak ortadan kalkıncaya kadar hasta yakın tıbbi gözlem altında olmalıdır.

ADE inhibitörleri siyah ırka mensup hastalarda, siyah olmayanlara nazaran daha yüksek oranda anjiyoödem neden olur.

Özgeçmişinde ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalar, ADE inhibitörleri kullandıklarında artmış anjiyoödem riski altında olabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Eş zamanlı olarak mTOR inhibitörleri (ör. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) tedavisi alan hastalar anjiyoödem riskinde (örneğin solunum yollarının veya dilin şişmesi veya solunum bozukluğu olmadan) artış olabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Alerji veya bronşiyal astım hikayesi olan ya da olmayan hastalarda, tiyazid kullandıklarında hassasiyet reaksiyonları meydana gelebilir. Tiyazidlerin kullanımı ile sistemik lupus eritematoz aktive olabilir veya şiddeti artabilir.

### **Desensitizasyon**

Desensitizasyon tedavisi (örn, himenoptera venom) sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda uzamış anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. Aynı hastalarda, ADE inhibitörü geçici olarak verilmediği zaman bu reaksiyonlar önlenmiş, ancak kazara ilaç tekrar kullanıldığında yeniden ortaya çıkmıştır.

### **Nötropeni/agranülositoz**

ADE inhibitörleri alan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi

raporlanmıştır. Renal fonksiyonu normal olan ve başka komplike faktörler olmayan hastalarda nötropeni nadiren ortaya çıkar. ADE inhibitörünün kesilmesinden sonra nötropeni ve agranülositoz geri dönüşlüdür. Kollajen damar hastalığı olan, immünoşüpresan tedavi gören, allopurinol ya da prokainamid ile tedavi edilen veya bu komplike faktörlerle birlikte özellikle daha önceden gelen renal fonksiyon bozukluğu olanlarda lisinopril aşırı dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalardan bazılarında, birkaç durumda yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ciddi enfeksiyonlar gelişmiştir. Bu hastalarda lisinopril kullanılırsa, beyaz kan hücre sayımının periyodik olarak takip edilmesi tavsiye edilir ve hastalar enfeksiyon belirtilerinin bildirilmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

### **İrk**

ADE inhibitörleri siyah ırktan hastalarda beyaz hastalara göre daha yüksek oranda anjiyoödemeden oluşur.

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, siyah hipertansif popülasyonda muhtemelen düşük renin düzeylerinin daha yüksek olması nedeniyle lisinopril, siyah hastalarda kan basıncını düşürmede daha az etkili olabilir.

### **Öksürük**

ADE inhibitörleri kullananlarda öksürük bildirilmiştir. Tipik olarak öksürük inatçı ve nonprodüktif olup tedaviye son verildiğinde geçer. ADE inhibitörlerinin neden olduğu öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısı olarak kabul edilmelidir.

### **Lityum**

Lityum ve ADE inhibitörlerinin kombinasyonu genellikle önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

### **Anti-doping testi**

Bu ilacın içeriğinde bulunan hidroklorotiyazid, anti-doping testinde pozitif analitik sonuca neden olabilir.

### **Gebelik**

Gebelik sırasında ADE inhibitörleri ile tedavi başlatılmamalıdır. Devam eden ADE inhibitör tedavisinin gerekli olduğu sonucuna varılmadıkça, hamile kalmayı planlayan hastalar, gebelik sırasında kullanımı güvenli olan alternatif anti-hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebe tanısı konulduktan sonra ADE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır.

### **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).

Bu tıbbi ürün, her tablette 35 mg mannitol ihtiva eder; hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

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

##### **Antihipertansif ajanlar**

Lisinopril diğer antihipertansif ajanlarla kombine edildiğinde (örn. gliseril trinitrat ve diğer nitratlar, ya da diğer vazodilatörler), kan basıncında düşme meydana gelebilir.

Lisinoprilin aliskiren içeren ilaçlar ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskiren ile kombine kullanımı yoluyla çift blokaj göstermesini, tek bir RAAS-aktive edici ajan kullanımına kıyasla yüksek tansiyon, hiperkalemi ve azalan böbrek fonksiyonu (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers etkilerin yüksek sıklıkta görülmesiyle ilişkilendirmiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

##### **Anjiyoödem riskini arttırabilen ilaçlar**

ADE inhibitörlerinin mTOR inhibitörleri (Ör; temsirolimus, sirolimus, everolimus) veya nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörleri (Ör; rasekadotril) veya doku plazminojen aktivatörleri ile birlikte kullanımı anjiyoödem riskini arttırabilir.

##### **Lityum**

Lityum genel olarak, diüretikler veya ADE inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir. Diüretik ajanlar ve ADE inhibitörleri lityumun böbrek klerensini azaltır ve lityum toksisitesi için yüksek derecede risk yaratır. Bu tip preparatları kullanmadan önce lityum preparatlarının ürün bilgileri okunmalıdır. Eğer kombinasyon gerekli olursa serum lityum düzeyleri dikkatli takip edilmelidir.

##### **Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu ajanlar veya potasyum içeren tuz olarak kullanılan maddeler:**

Tiyazid diüretiklerinin potasyum kaybına yol açan etkisi, genellikle lisinoprilin potasyum tutucu etkisi ile azaltılır. Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu ajanlar veya potasyum içeren tuzlar, özellikle böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda ya da diabetes mellitus hastalarında serum potasyum düzeylerini önemli ölçüde yükseltebilir. Eğer RİLACE PLUS ve bu ajanlardan herhangi birisinin birlikte kullanılması mutlaka gerekli ise, dikkatli kullanılmalı ve hastanın serum potasyum düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir.

##### **Torsades de pointes-tetikleyici tıbbi ürünler**

Hipokalemi riski nedeniyle hidroklorotiyazid ve “torsades de pointes”i tetikleyen tıbbi ürünlerin (örneğin bazı antiaritmikler, bazı antipsikotikler ve “torsades de pointes”i tetiklediği bilinen diğer ilaçların) birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.

##### **Trisiklik antidepressanlar/ antipsikotikler /anestezikler**

Bazı anestezik etkili tıbbi ürünler, trisiklik antidepressanlar ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı kan basıncında daha fazla düşmeye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

##### **Asetilsalisilik asit içeren steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ'nin kronik uygulanması (selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit > 3 g/gün ve non-selektif NSAİİ) ADE inhibitörleri ve tiyazid diüretiklerin antihipertansif ve diüretik



etkisini azaltabilir. NSAİİ ve ADE inhibitörleri serum potasyumunda artış üzerine additif etkileşme gösterir ve böbrek işlevinin bozulmasıyla sonuçlanabilir. Bu etki normalde geri dönüşümlüdür. Ender olarak, özellikle yaşlı ve dehidrate olanlar gibi böbrek işlevinin bozulduğu hastalarda, akut böbrek yetmezliği görülebilir.

### **Altın**

ADE inhibitörleri kullanan hastalarda, altın (örneğin, sodyum orotiyomalat) enjeksiyonunu takiben nitritoid reaksiyonlar (sıcak basması, mide bulantısı, baş dönmesi ve hipotansiyon gibi, çok şiddetli olabilen vazodilatasyon semptomları) daha sık bildirilmiştir.

### **Sempatomimetikler**

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Tiyazidler, noradrenaline karşı arteriyel yanıtı azaltabilir, ancak terapötik kullanım için kan basıncını arttırıcı maddenin etkinliğini engellemek için yeterli değildir.

### **Antidiyabetikler**

Bir tiyazid diüretik ile tedavi, glikoz toleransını bozabilir. Bu fenomen kombinasyon tedavisinin ilk haftalarında ve böbrek bozukluğu olan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. İnsülin içeren diğer antidiyabetik ilaçlar, diyabetik hastaların gereksinimlerine göre artırılabilir, azaltılabilir veya değişmeyebilir.

Diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından arttırılabilir.

### **Amfoterisin B (parenteral), karbenoksolon, kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH) veya stimülan laksatifler**

Hidroklortiyazidin potasyum tüketme etkisinin, potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilgili ilaçların dozlarının artmasına bağlı olması beklenebilir (örn. diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenoksolon, salisilik asit türevleri).

Hipokalemi, steroidlerin veya adrenokortikotropik hormonun (ACTH) birlikte kullanımı sırasında gelişebilir.

### **Kalsiyum tuzları**

Tiyazid diüretikler, azalan atılım nedeniyle serum kalsiyum düzeylerini artırabilir. Kalsiyum takviyeleri veya D vitamini reçete edilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır.

### **Kalp glikozitleri**

Tiyazidin yol açtığı hipokalemi ile ilişkili olarak dijital toksisite riskinde bir artış görülebilir (örn. ventriküler duyarlılıkta artış).

### **Kolestiramin ve kolestipol**

Bunlar hidroklortiyazidin emilimini geciktirebilir veya azaltabilir. Bu yüzden sülfonamid diüretikleri, bu ajanların alınmasından en az 1 saat önce veya 4-6 saat sonra alınmalıdır.

### **Depolarizan olmayan kas gevşeticileri**

Tiyazidler, depolarizan olmayan iskelet kas gevşeticilerine yanıt verebilirler (örn. tubokurarin)

**Trimetoprim**

Trimetoprim ile ADE inhibitörleri ve tiyazidlerin birlikte uygulanması hiperkalemi riskini artırır.

**Sotalol**

Tiyazidin tetiklediği hipokalemi, sotalolun tetiklediği aritmi riskini arttırabilir.

**Allopurinol**

ADE inhibitörleri ve allopurinolün birlikte uygulanması böbrek hasarı riskini artırır ve lökopeni riskinde bir artışa yol açabilir.

**Siklosporin**

ADE inhibitörleri ve siklosporinin birlikte uygulanması hiperürisemi ve gut tipi komplikasyon riskini artırır.

**Lovastatin**

ADE inhibitörleri ve lovastatinin birlikte uygulanması hiperkalemi riskini artırır.

**Sitostatikler, immüsupresanlar, prokainamid**

ADE inhibitörlerinin bu ilaçlarla birlikte uygulanması lökopeni riskinde artışa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Tiyazidler, sitotoksik tıbbi ürünlerin (örn., siklofosfamid, metotreksat) renal atılımını azaltabilir ve miyelosüpresif etkilerini kuvvetlendirebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

**Ko-trimoksazol (trimetoprim / sülfametoksazol)**

Eş zamanlı ko-trimoksazol (trimetoprim / sülfametoksazol) alan hastalarda hiperkalemi riski artmış olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Tiyazidler amantadinin neden olduğu yan etki riskini artırabilir. Postural hipotansiyon, aynı anda alkol, barbitürat veya anesteziik alımıyla daha da kötüleşebilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**4.6. Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon**

ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine geçirilmelidir.

Devam eden ACE inhibitörleri tedavisi gerekli görülmedikçe, gebeliği planlayan hastalar, gebelikte kullanılmak üzere belirlenmiş bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere değiştirilmelidir. Gebelik teşhisi konduğunda, ACE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsuz alternatif tedaviye başlanmalıdır.

## **Gebelik dönemi**

### **ADE inhibitörleri**

RİLACE PLUS'ın gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyeti takiben oluşan teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin olmamakla birlikte, riskte küçük bir artış olasılık dışı bırakılamaz.

Gebelik teşhisi konulduğunda, ADE inhibitörü ile tedavi derhal kesilmeli ve uygunsa, alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyetin insan fetotoksitesini (azalmış renal fonksiyon, oligohidramnioz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteyi (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörüne maruziyet olması durumunda, renal fonksiyon kontrolü ve kranial ultrason incelemesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

### **Hidroklorotiyazid**

Gebelik döneminde, özellikle ilk trimester sırasında hidroklorotiyazid kullanımı ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar yeterli değildir.

Hidroklorotiyazid plasentaya geçer. Hidroklorotiyazid aksiyonunun farmakolojik mekanizmasına dayanarak, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanım feto-plasental perfüzyonla uyuşabilir ve sarılık, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere yol açabilir.

Hidroklorotiyazid, hastalık üzerine yararlı etkisi olmadan, plazma hacmi ve plasental hipoperfüzyonda düşüş riskine bağlı olarak gebelik ödemi, gebelik hipertansiyonu ya da preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid başka bir tedavinin uygulanmadığı nadir koşullar haricinde, esansiyel hipertansiyonu olan gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

### **ADE inhibitörleri**

Lisinopril/hidroklorotiyazidin emzirme sırasında kullanımına dair bilgi olmadığı için, bu dönemde kullanılması önerilmez; özellikle yeni doğan bir bebeği ya da prematüre bir bebeği emzirirken, emzirme döneminde daha iyi bir güvenilirlik profiline sahip olduğu kanıtlanmış alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

### **Hidroklorotiyazid:**

Hidroklorotiyazid, küçük miktarlarda insan sütü ile atılır. Yoğun diürece neden olan yüksek dozlarda tiyazidler süt üretimini engelleyebilir. Emzirme sırasında lisinopril/hidroklorotiyazid kullanılması önerilmez. Emzirme döneminde lisinopril/hidroklorotiyazid kullanılıyorsa, dozlar mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Veri bulunmamaktadır.

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

Diğer antihipertansifler gibi, lisinopril/hidroklorotiyazid kombinasyon ürünleri araç ve makine kullanımı üzerinde hafif-orta düzeyde bir etkiye sahip olabilir. Özellikle tedavinin başlangıcında, doz değiştirildiğinde veya alkolle birlikte kullanıldığında bu etkiler görülebilir. Ancak bu etkiler kişilerin duyarlılığına bağlıdır. Hastaların bu bakımdan uyarılması gerekmektedir.

Araç veya makine kullanırken, ara sıra baş dönmesi veya yorgunluğun meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Lisinopril ve/veya hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında istenmeyen etkiler gözlenmiş ve bildirilmiştir. Raporlama için aşağıdaki sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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).

En yaygın bildirilen istenmeyen etkiler öksürük, sersemlik hissi, hipotansiyon ve baş ağrısıdır ve tedavi edilen hastaların %1-10'unda görülebilir. Klinik çalışmalarda, yan etkiler genellikle hafif ve geçici olmuştur ve çoğu durumda tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

#### **Lisinopril:**

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma.

Çok seyrek: Kemik iliği depresyonu, anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, agranülositoz (Bkz. Bölüm 4.4), hemolitik anemi, lenfadenopati, otoimmün hastalıklar.

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar

##### **Endokrin hastalıkları**

Seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH)

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Hipoglisemi.

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Duygulanım değişiklikleri, depresif semptomlar.

Seyrek: Mental konfüzyon.

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik hissi, baş ağrısı, senkop.

Yaygın olmayan: Parestezi, vertigo, tat değişiklikleri, uyku düzensizlikleri.

Seyrek: Koku duyusunda değişiklik.

##### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona bağlı miyokard infarktüsü ya da serebrovasküler olay (Bkz. Bölüm 4.4), çarpıntı ve taşikardi.

##### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Ortostatik hipotansiyonu da içeren ortostatik etkiler

Yaygın olmayan: Raynaud sendromu  
Bilinmiyor: Yüz kızarması (flushing)

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Öksürük (Bkz. Bölüm 4.4).

Yaygın olmayan: Rinit

Çok seyrek: Bronkospazm, sinüzit, alerjik alveolit/eozinofilik pnömoni.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, kusma.

Yaygın olmayan: Bulantı, karın ağrısı ve hazımsızlık

Seyrek: Ağız kuruluğu.

Çok seyrek: Pankreatit, instestinal anjiyoödem.

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyinde yükselme.

Çok seyrek: Hepatoselüler veya kolestatik hepatit, sarılık ve karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4).\*

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı.

Seyrek: Aşırı duyarlılık/anjiyonörotik ödem: yüz, ekstremiteler, dudak, dil, gırtlak ve/ veya larinksin anjiyonörotik ödemi (Bkz. Bölüm 4.4), ürtiker, alopesi, psöriyazis.

Çok seyrek: Terleme, pemfigus, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme, kutanöz psödolenfoma \*\*

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Böbrek disfonksiyonu.

Seyrek: Üremi, akut böbrek yetmezliği.

Çok seyrek: Oligüri/anüri.

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İktidarsızlık.

Seyrek: Jinekomasti.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk.

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kan üresinde artış, serum kreatininde artış, hiperkalemi.

Seyrek: Hiponatremi.

\*Çok seyrek olarak, bazı hastalarda hepatitin karaciğer yetmezliğine kadar ilerlediği bildirilmiştir. Lisinopril/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan ve karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme veya sarılık ortaya çıkan hastalarda lisinopril/hidroklorotiyazid kombinasyonu kesilmelidir ve bu hastalar uygun bir şekilde tıbbi olarak izlenmelidir.

\*\*Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerebilen bir semptom kompleksi bildirilmiştir: ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikolar (ANA), eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış, eozinofili ve lökositoz, döküntü, ışığa duyarlılık veya diğer dermatolojik belirtiler görülebilir.

**Hidroklorotiyazid** (sıklıklar bilinmemektedir):

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Sialadenit.

### **İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)**

Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

*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)

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Lökopeni, nötropeni/agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

İştahsızlık, hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi ve hipokalemi, hipokloremik alkaloz ve hipomagnezemi içeren), kolesterol ve trigliseridler düzeyinde artış, gut.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Huzursuzluk, depresyon, uyku bozukluğu.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

İştah kaybı, parestezi, sersemlik hissi.

### **Göz hastalıkları**

Ksantopsi, akut miyop ve akut açı kapanması glokomu, geçici bulanık görüş.

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Vertigo.

### **Kardiyak hastalıklar**

Postural hipotansiyon.

### **Vasküler hastalıklar**

Nekrotizan anjitis (vaskülit, kütanöz vaskülit).

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

Solunum sıkıntısı (pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Gastrik irritasyon, diyare, konstipasyon, pankreatit.

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık).

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Fotosensivite reaksiyonları, döküntü, sistemik lupus eritematoz, kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozusun reaktivasyonu, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz.

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Kas spazmı, kas güçsüzlüğü.

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Böbrek disfonksiyonu, interstisyel nefrit.

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Ateş, güçsüzlük.

#### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### **Belirtiler**

İnsanlarda doz aşımı için sınırlı miktarda veri mevcuttur. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili olan semptomlar şunları içerebilir: hipotansiyon, dolaşım şoku, elektrolit düzensizlikleri, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemlik hissi, anksiyete ve öksürük.

Hidroklorotiyazid doz aşımının ilave semptomları şunlardır; artmış diürez, bilincin baskılanması (koma dahil), konvülsiyonlar, parezi, kardiyak aritmiler ve böbrek yetmezliği. Eğer birlikte dijital de uygulanmışsa, hipokalemi kardiyak aritmileri arttırabilir.

##### **Tedavi**

Doz aşımının önerilen tedavisi normal salin solüsyonunun intravenöz infüzyonudur. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyona getirilmelidir. Eğer mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminler ile tedavi de göz önüne alınabilir. İlaç kısa zaman önce alınmışsa, lisinoprilin uzaklaştırılmasını hedefleyen önlemler alınır (Örneğin kusturma, mide lavajı, absorbanlar ve sodyum sülfatın uygulanması). Lisinopril genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi endikedir. Yaşamsal bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sık aralıklarla izlenmelidir.

Bradikardi veya geniş vagal reaksiyonlar atropin verilerek tedavi edilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Lisinopril ve diüretikler

ATC kodu: C09BA03

RİLACE PLUS, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan lisinopril ve tiyazid grubu bir diüretik olan hidroklorotiyazid içeren bir sabit doz kombinasyonudur. Her iki bileşenin birbirini tamamlayıcı etkileri vardır ve aditif bir antihipertansif etki gösterirler.

## **Lisinopril**

### Etki mekanizması

Lisinopril bir peptidil dipeptidaz inhibitörüdür. Lisinopril, anjiyotensin I'in bir vazokonstriktör peptid olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini katalize eden anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe eder. Anjiyotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını da stimüle eder. ADE'nin inhibisyonu, anjiyotensin II'nin konsantrasyonunu azaltır; bu da vazopressör aktivitenin ve aldosteron salgılanmasının azalmasına neden olur.

Aldosteron salgılanmasının azalması serum potasyum konsantrasyonunda bir artışa neden olabilir.

### Farmakodinamik etkiler

Lisinoprilin kan basıncını, öncelikle renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu mekanizmasıyla düşürdüğü düşünülmekteyse de, lisinopril düşük-renin hipertansiyonlu hastalarda bile antihipertansiftir. ADE, bradikinini degradasyona uğratan bir enzim olan kininaz II ile özdeşdir. Kuvvetli bir vazodilatör peptid olan bradikininin artan düzeylerinin, lisinoprilin terapötik etkilerinde bir rol oynayıp oynamadığı açıklığa kavuşturulması gereken bir konudur.

### Klinik etkililik ve güvenlilik

#### *Renin-anjiyotensin sistemi (RAS)-etkili ilaçlar*

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-inhibitorünün 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 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes 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-inhibitorleri 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 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri 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.



## **Hidroklorotiyazid**

### Etki mekanizması

Hidroklorotiyazid diüretik ve antihipertansif bir ajandır. Elektrolit reabsorpsiyonunun distal renal tübüler mekanizmasını etkiler ve sodyum ile klorür atılımını eşit miktarlarda artırır. Natriürez, bir miktar potasyum ve bikarbonat kaybıyla birlikte olabilir. Tiyazidlerin antihipertansif etki mekanizması bilinmemektedir.

### Farmakodinamik etkiler

Tiyazidler genellikle normal kan basıncını etkilemez.

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**

### **Genel özellikler**

Lisinopril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanmasının bu iki ilacın biyoyararlanımı üzerine hiçbir etkisi yoktur veya çok az etkisi vardır. Kombinasyon tableti ayrı ayrı bileşenlerin birlikte uygulanması ile bioeşdeğerdir.

### **Lisinopril**

#### Emilim:

Lisinoprilin oral yoldan uygulanmasının ardından 7 saat içinde pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Bununla birlikte akut miyokardiyal enfarktüsli hastalarda pik serum konsantrasyonu için geçen zaman küçük bir gecikme eğilimi göstermiştir. Üriner geri kazanıma dayanarak, lisinopril absorpsiyonunun ortalama miktarı, çalışılan doz aralığında (5-80 mg), %6-60 oranında bir hastalar arası değişkenlik ile birlikte, yaklaşık %25'dir. Mutlak biyoyararlanım kalp yetmezliği olan hastalarda yaklaşık %16 azalmıştır. Lisinopril absorpsiyonu gıda mevcudiyetinden etkilenmez.

#### Dağılım:

Lisinopril dolaşımdaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) dışında serum proteinlerine bağlanmamaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar lisinoprilin kan-beyin bariyerini düşük oranda geçtiğini göstermektedir.

#### Biyotransformasyon:

Lisinopril metabolize olmamaktadır.

#### Eliminasyon:

Lisinopril metabolizmaya girmez ve tümü idrarla değişmeksizin atılır. Çoklu dozda lisinopril, 12,6 saatlik bir efektif yarılanma ömrüne sahiptir. Sağlıklı kişilerde lisinoprilin klerensi yaklaşık 50 mL/dk'dır. Azalan serum konsantrasyonları uzayan bir terminal faz gösterir, bu durum ilaç birikimine katkıda bulunmaz. Bu terminal faz muhtemelen ADE'ye doymuş bir bağlanmayı temsil eder ve dozla orantılı değildir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Sirotik kişilerde karaciğer fonksiyon bozukluğu, sağlıklı kişilere kıyasla azalmış klerense bağlı olarak, lisinopril absorpsiyonunda azalmaya (üriner geri kazanıma göre tayin edildiğinde yaklaşık %30), maruziyette ise artışa (yaklaşık %50) neden olur.

##### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu böbrekler yoluyla atılan lisinoprilin eliminasyonunu azaltır. Ancak bu azalma sadece glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dk'nın altında olduğunda klinik olarak önemlidir.

**Tablo 1: Çoklu 5 mg doz uygulaması sonrası farklı böbrek hastası gruplarında lisinoprilin farmakokinetik parametreleri**

<b>Böbrek fonksiyonu Kreatinin klerensi ile ölçülmüş</b>	<b>n</b>	<b>Cmaks (ng/mL)</b>	<b>Tmaks (saat)</b>	<b>EAA (0-24 saat) (ng/saat/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (saat)</b>
>80 mL/dakika	6	40,3	6	492±172	6,0±1,1
30-80 mL/dakika	6	36,6	8	555+/-364	11,8 ±1,9
5-30 mL/dakika	6	106,7	8	2228+/-938	19,5 ±5,2

30-80 mL/dk kreatinin klerensi ile ortalama EAA sadece %13 artarken, 5-30 mL/dk kreatinin klerensi değeri ile ortalama EAA'da 4-5 kat artış gözlenmiştir.

Lisinopril diyaliz ile uzaklaştırılabilir. 4 saat süreli hemodiyaliz sırasında, 40 ve 55 mL/dk diyaliz klerensi ile plazma lisinopril konsantrasyonları ortalama %60 azalmıştır.

##### Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastaların sağlıklı kişilere kıyasla lisinopriyle maruziyetleri daha yüksektir (EAA'da ortalama %125 artış). Ancak lisinoprilin üriner geri kazanımı esas alındığında, sağlıklı kişilere kıyasla absorpsiyonda yaklaşık %16 azalma olur.

##### Yaşlılar:

Yaşlı hastaların kan düzeyleri ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan değerleri genç hastalarınkinden daha yüksektir (yaklaşık %60 daha yüksek).

#### **Hidroklorotiyazid**

##### Emilim:

Oral yolla alındığında süratle emilir ve diüretik etkisi 2 saat içinde başlar, yaklaşık 4

saatte pik yapar.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid plasenta bariyerini geçer, fakat kan-beyin bariyerini geçmez.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid, metabolize olmadan idrarla atılır. Dozun en az %61'i 24 saat içinde değişmeden elimine edilir.

Eliminasyon:

Plazma düzeyleri en az 24 saat boyunca izlendiğinde, plazma yarı ömrünün 5,6 - 14,8 saat arasında değiştiği gözlenmiştir. İlacın diüretik etkisi 6 - 12 saat sürer.

**5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Lisinopril ve hidroklorotiyazid, hem ayrı ayrı hem de kombine halde kapsamlı klinik deneyimin elde edildiği ilaçlardır. Reçeteleme amaçlı tüm bilgiler KÜB'de verilmiştir.

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)  
Dibazik kalsiyum fosfat anhidr  
Sarı demir oksit (E172)  
Kırmızı demir oksit (E172)  
Mısır nişastası  
Prejelatinize nişasta  
Magnezyum stearat

**6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

28 tabletlik karton kutuda PVC/Al blister ambalaj.

**6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden 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**

**Adı** : SANovel İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

**Adresi** : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14 34460 Sarıyer/İstanbul

**Tel No** : (212) 362 18 00

**Faks No** : (212) 362 17 38

**8. RUHSAT NUMARASI**

2015/341

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

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**