

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELİX 10 mg / 25 mg PLUS Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Ramipril	10mg
Hidroklorotiazid	25mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Pembe renkli, oblong, her iki yüzeyi çentikli tablet.

Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DELİX PLUS, kombinasyon tedavisinin uygun olduğu hastalarda, esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Doz kişiye göre belirlenmelidir. Her bir etkin madde için doz titre edilmelidir. Sabit kombinasyon bu titrasyonla belirlenen doz ve doz alım sıklığını temsil ediyorsa, hastaların tedavisinde DELİX PLUS kullanımı daha uygun olabilir. İdame tedavisi süresince doz ayarlaması gerekiyorsa, ilaçların ayrı ayrı kullanımı önerilmektedir. DELİX PLUS kullanırken anjiyoödem gelişimine karşı dikkatli olunmalıdır (Bkz 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

**Genel doz:** Günlük alınan 1 adet DELİX 10 mg/25 mg PLUS tablettir.

**Maksimum günlük doz:** Günlük alınan 1 adet DELİX 10 mg/25 mg PLUS tablettir.

##### Uygulama şekli:

DELİX PLUS oral kullanım içindir. Genel olarak günlük dozun sabahları tek doz halinde yiyeceklerden bağımsız olarak, yemekten önce/sonra veya yemek sırasında yeterli miktarda sıvı (yaklaşık 1/2 bardak su) ile alınması önerilmektedir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

### Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliği:

DELİX PLUS Tablet'in 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 derece böbrek yetmezliği:

$1.73 \text{ m}^2$  vücut yüzey alanı için  $30\text{-}60 \text{ ml/dk}$  kreatinin klerensli, böbrek yetmezliği vakalarında tedaviye sadece günde  $1.25 \text{ mg}$  ramipril ile başlanır. Derece derece ramipril dozu artırıldıktan sonra, kombinasyon tedavisine günde  $2.5 \text{ mg}$  ramipril /  $12.5 \text{ mg}$  hidroklorotiazid dozu ile başlanır. İzin verilen maksimum günlük doz,  $5 \text{ mg}$  ramipril/ $25 \text{ mg}$  hidroklorotiazid'dir.  $10 \text{ mg}/12.5 \text{ mg}$  ve  $10 \text{ mg}/25 \text{ mg}$  dozları bu hasta grubunda kullanılmamalıdır.

### Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği:

DELİX PLUS Tablet bu hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda DELİX PLUS Tablet ile tedaviye ancak yakın tıbbi gözetim altında başlanmalı ve maksimum günlük doz  $2.5 \text{ mg}$  ramipril olmalıdır.  $5 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ ,  $10 \text{ mg}/12.5 \text{ mg}$  ve  $10 \text{ mg}/25 \text{ mg}$  dozları bu hasta grubunda kullanılmamalıdır.

### Pediyatrik popülasyon:

DELİX PLUS'un çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği ile ilgili veriler yeterli olmadığından çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde kullanımı önerilmemektedir.

### Geriatrik 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. Bazı yaşlı hastalar özel olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirmesi tavsiye edilir.

### Diğer:

Diüretik kullanan hastalar:

Diüretik kullanan hastalarda, Delix 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  $1.25 \text{ mg}$ ) başlatılması önerilir. Sonradan  $2.5 \text{ mg}$  ramipril /  $12.5 \text{ mg}$  hidroklorotiazidten daha yüksek olmayan başlangıç günlük dozuna geçiş yapılması tavsiye edilmektedir.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

DELİX PLUS aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ramipril, herhangi bir ADE inhibitörü, hidroklorotiazid, diğer tiazid diüretikleri, sülfonamidler veya tablet bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- anjiyoödem hikayesi bulunan hastalarda

- 1.73 m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altındaki şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyalizdeki hastalar
- Renal arterin, bilateral veya unilateral, hemodinamik etkili stenozu ve tek bir böbrekte arter stenozu olan hastalar
- DELİX PLUS tedavisini takiben kötüleşebilecek belirgin vücut elektrolit içeriği bozukluğu olan hastalar (örn. hipokalemi, hiponatremi veya hiperkalsemi)
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde
- Emziren anneler

Kanın negatif yüklü yüzeylerle 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

DELİX PLUS ile tedavi, devamlı tıbbi gözetim gerektirir.

##### Özel popülasyonlar

*Gebelik:* Gebelik döneminde, ramipril veya Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA) gibi ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanmamalıdır. ADE inhibitörü/AIIRA tedavisine devam edilmesinin mutlaka gerekli görüldüğü durumlar haricinde, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelik döneminde kullanım için uygun güvenlik 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).

DELİX 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 kazanılmamıştır.

- *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 asiti 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, DELIX 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 beyni besleyen kan damarlarının stenozu olan hastalar), tedavinin başlangıç evresi tıbbi kontrol gerektirir.

- *Primer Hiperaldosteronizm*

Ramipril+hidroklorotiazid kombinasyonu primer hiperaldosteronizmde tercih edilen bir tedavi değildir. Ramipril+hidroklorotiazid 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. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir.

- *Karaciğer hastalığı olan hastalar*

Hidroklorotiazidler 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 kreatinindeki 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 azotta 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. Hidroklorotiazid de dahil olmak üzere tiazidler, sıvı veya elektrolit dengesizliğine neden olabilirler (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz). Tiazid 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. Tiazidlerin magnezyumun idrarla atılımını artırdıkları gösterilmiştir; buna bağlı olarak hipomagnezemi görülebilir.

### Hiperkalemi

DELIX PLUS 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

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

### Hiperkalsemi

Hidroklorotiazid 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 anjiyoödem bildirilmiştir. Ölüm riski olan anjiyonörotik ödemin acil tedavisi, EKG ve kan basıncı izlenmesi eşliğinde acil epinefrin uygulamasını (subkütan 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.

#### *Desensitizasyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar*

ADE inhibisyonu altında, böcek zehrine ve diğer alerjenlere karşı anafilaktik ve anaflaktoid reaksiyon gelişme eğilimi ve reaksiyonların şiddeti artar. Desensitizasyon öncesinde DELIX 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 kolajen 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 anjiyoödem 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 düşünülmektedir.

#### *Atletler*

Hidroklorotiazid anti-doping testte pozitif analitik sonuca neden olabilir.

#### *Metabolik ve endokrin etkiler*

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

Tiazid diüretiklerle tedaviye bağlı olarak kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlar olabilir. Tiazid tedavisi uygulanan bazı hastalarda hiperürisemi ortaya çıkabilir veya aşık 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 astma hikayesi olan veya olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. SLE'de alevlenme veya aktivasyon bildirilmiştir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim 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.

##### Tavsiye edilmeyen etkileşimler:

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, anestezikler, akut alkol alımı, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin) ile birlikte kullanıldığında antihipertansif etkinin potansiyalize olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (diüretikler için bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

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

Allopurinol, immünoşüpresif 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+hidroklorotiazidin lityumla birlikte kullanılması önerilmez.

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

##### Dikkat edilmesi gereken durumlar:

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

Oral antikoagülanlar: Hidroklorotiazidle 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: Hidroklorotiazid 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: Hidroklorotiazidle eşzamanlı uygulamaları halinde serum kalsiyum düzeylerinde artış beklenir; bu nedenle serum kalsiyum düzeyinin yakından takip edilmesi gereklidir.

Karbamazepin: Hidroklorotiazidle aditif etkiye bağlı olarak hiponatremi riski.

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

Penisilin: Hidroklorotiazid distal tubulustan atılır ve penisilin atılımını azaltabilir.

Kinin: Hidroklorotiazid kinin atılımını azaltabilir.

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

Tuz: Yüksek gıdasal tuz alımı DELIX 5 PLUS'ın antihipertansif etkisini zayıflatabilir.

Laboratuvar ve diagnostik testlerinde engel:

Paratiroid fonksiyon testleri: Hidroklorotiazid böbrek kalsiyum reabsorpsiyonunu stimüle eder ve hiperkalsemiye neden olabilir. Bu, paratiroid fonksiyon testlerini yaparken düşünülmelidir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi:

Birinci trimester için **C**, ikinci ve üçüncü trimester için **D**'dir.

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

ADE inhibitörleri veya diüretikler olmadan mümkün olmayan tedavi rejimlerine geçiş durumlarında hamilelikten kaçınılmalıdır



## **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.

Kadınlara gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayında ADE inhibitörleri uygulandığında, fetüs ve yeni doğan çocuk üzerinde, bazen oligohidramnios (muhtemelen fetüsün bozulmuş böbrek fonksiyonunun bir ifadesi olarak) ile bağlantılı olan kafatası ve yüz deformiteleri, akciğer hipoplazileri, fetal ekstremite kontraktürleri, hipotansiyon, anüri, geri dönüşlü ve geri dönüşsüz böbrek yetersizliği ve de ölüm gibi zararlı etkiler bildirilmiştir. İnsanlarda prematürite, intrauterin büyüme geriliği ve Botallo kanalı persistansı da bildirilmiştir, ancak bu fenomenlerin ADE inhibitörlerine maruz kalmanın bir sonucu olup olmadığı kesin değildir.

Hidroklorotiazid:

İnsanlarda, ilacın 7.500'ün üzerinde gebe kadında kullanımına ilişkin deneyim mevcuttur. Bu kadınlardan 107'si gebeliğin ilk üç ayı içinde hidroklorotiazid kullanmıştır.

Gebeliğin ikinci yarısında hidroklorotiazid uygulanmasını takiben neonatal trombositopeni gelişebileceğinden kuşulanılmaktadır.

Gebe kadınlarda elektrolit dengesindeki bozuklukların fetüsü etkileyebilmesi olasıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Ramipril tedavisi emzirme sırasında gerekliyse, bebeği az miktarda anne sütüne geçen ramiprilden ve hidroklorotiazidden 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 kullanımı 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 kullanımın özel önemi olan durumlarda (örn. bir motorlu araç ya da makine kullanımı) bir risk teşkil eder.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

DELIX PLUS bir antihipertansif olduğundan, advers reaksiyonlarının çoğu, adrenerjik kontr-regülasyon ya da organ hipoperfüzyonu ile sonuçlanan kan basıncı düşürücü etkisine göre ikincil etkilerdir. Diğer pek çok etkisi (örneğin elektrolit dengesi üzerindeki etkiler, bazı anfilaktoid reaksiyonlar ya da mukus membranlarının inflamatuvar reaksiyonları), ADE inhibisyonu ya da ramipril veya hidroklorotiazidin diğer farmakolojik etkilerinden kaynaklanır.

DELIX PLUS tedavisi, bileşenleri olan ramipril ve hidroklorotiazid, diğer ADE inhibitörleri veya karşılaştırılabilir diüretikler ile tedavi sırasında aşağıdaki advers etkiler gözlenmiştir ve dolayısıyla bu advers etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Advers ekiler MedDRA sistemine göre sıralandırılmışlardır.

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki kural kullanılarak tanımlanmaktadır:

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

	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Bilinmiyor
<u><i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i></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><i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i></u>				Ramiprile veya hidroklorotiazide karşı anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar, antinükleer antikor artışı (ADE inhibisyonunda böcek zehrine karşı ciddi anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar da artmaktadır)
<u><i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i></u>	Yetersiz diabetes mellitus kontrolü, glukoz toleransında azalma, kan glukozu artışı, kanda ürik asit artışı, gutun şiddetlenmesi, hidroklorotiazid e bağlı olarak kan kolesterolü ve/veya trigliserid artışı	Anoreksi, iştah azalması  Kan potasyum düzeyinde düşüş, hidroklorotiazide bağlı susama	Kan potasyum düzeyinde ramiprile bağlı artış	Kan sodyum düzeyinde düşüş  Hidroklorotiazide bağlı glikozüri, metabolik alkaloz, hipokloremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, dehidratasyon
<u><i>Psikiyatrik hastalıklar</i></u>		Depresif duygudurum, 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, disgeuzia (tat bozuklukları), agezia (tat alma duyusu kaybı)		İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil olmak üzere serebral iske mi, psikomotor becerilerde bozukluk (reaksiyonların bozulması), parozmi (koku bozuklukları)
<u>Göz hastalıkları</u>		Bulanık görme dahil olmak üzere görme bozuklukları, konjunktivit		Ksantopsi, hidroklorotiazide bağlı olarak lakrimasyonun azalması
<u>Kulak ve iç kulak hastalıkları</u>		Tinnitus		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>Solumun, 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), hidroklorotiazide bağlı kardiyojenik olmayan pulmoner ödem
<u>Gastrointestinal hastalıklar</u>		Gastrointestinal enflamasyon (gastrointestinal kanaldaki enflamatuvar reaksiyonlar), sindirim bozuklukları, abdominal rahatsızlık, dispepsi, gastrit, bulantı, konstipasyon	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

		Hidroklorotiazide bağlı gingivitis		Hidroklorotiazide bağlı sialoadenit
<u>Hepatobiliyer hastalıklar</u>		Kolestatik ya da sitolitik hepatit (fatal sonuç çok istisnadır), karaciğer enzimi ve/veya konjuge bilirubin artışı  Hidroklorotiazide 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, raş, kaşıntı, alopesi		Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, pemfigus, psöriazisin şiddetlenmesi, ekfoliyatif dermatit, fotosensitivite reaksiyonu, onikoliz, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, ürtiker  Hidroklorotiazide bağlı sistemik lupus eritematoz
<u>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</u>		Miyalji		Artralji, kas spazmları (kas krampları)  Hidroklorotiazide 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  Hidroklorotiazide bağlı interstisyel nefrit
<u>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</u> <u>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</u>	Bitkinlik (yorgunluk), asteni (zayıflık)	Geçici erektil impotans  Göğüs ağrısı, pireksi (ateş)		Libido azalması, jinekomasti

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler: Doz aşımı kalıcı diürez ve aşırı periferel vazodilasyona (belirgin hipotansiyon, şok ile), bradikardi, böbrek yetmezliği, parezi ve parolitik bağırsak tıkanmasına neden olabilir.

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) 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) uygulanması dikkate alınmalıdır.

Ramipril veya ramiprilatın eliminasyonunu hızlandırmada, zorlu diürezin, idrar pH'nı değiştirmenin, hemofiltrasyonun veya diyalizin etkileri 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 kombinasyonlar  
ATC kodu : C09BA05

DELIX PLUS (ramipril/hidroklorotiazid) antihipertansif ve diüretik etkilere sahiptir. Ramipril ve hidroklorotiazid antihipertansif tedavi için tek başlarına ya da birlikte kullanılmaktadır. Her iki bileşenin antihipertansif etkileri birbirini tamamlayıcı özelliktedir.

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

Etki Mekanizması:

Ramipril:

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

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

Anjiotensin II aynı zamanda aldosteron salıverilmesini de uyardığından, ramiprilat aldosteron sekresyonunda bir azalmaya neden olmaktadır. Bradikinin aktivitesindeki artış, hayvan deneylerinde gözlenen kalbi koruyucu ve endotelyumu koruyucu etkilere muhtemelen katkıda bulunmaktadır. Bunun aynı zamanda belirli bazı istenmeyen etkilerden (örn., gıdıklayıcı öksürük) ne ölçüde sorumlu olduğu henüz saptanmamıştır.

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.

#### Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid bir tiazid 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.

Hidroklorotiazidin olası antihipertansif etki mekanizmaları şunlar olabilir: değişen sodyum dengesi, ekstrasellüler su ve plazma hacminde azalma, renal vasküler dirençte bir değişiklik ve norepinefrin ile anjiotensin 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.

##### Hidroklorotiazid:

Elektrolit ve su atılımı uygulamadan yaklaşık 2 saat sonra başlamakta, 3 – 6 saat sonra doruk düzeye ulaşmakta ve 6 – 12 saat devam etmektedir.

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

Uzun süreli tedavide, kan basıncını düşürücü etki aynı zamanda diüretik etki için gerekli olan dozlardan daha düşük dozlarda da gözlenmektedir.

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

Yüksek hidroklorotiazid tek dozları plazma hacminde, glomerüler filtrasyon hızında, renal plazma akımında ve ortalama arteriyel kan basıncında bir azalmaya neden olmaktadır.

Düşük doz düzeylerinde uzun süreli tedavi sırasında, plazma hacmi azalmış kalırken, kardiyak output ve glomerüler filtrasyon hızı tedavi öncesi düzeylere geri dönmektedir. Ortalama arteriyel kan basıncı düşük kalmakta ve sistemik vasküler direnç azalmaktadır.

Tiazid diüretikler laktasyonu inhibe edebilir.

Klinik Etkililik/Klinik Çalışmalar:

Ramipril Hidroklorotiazid:

*Hafif ila orta derecede Esansiyel Hipertansiyon*

Ramipril hidroklorotiazidin etkililiği, hafiften orta dereceye kadar değişen esansiyel hipertansiyonu olan hastaların dahil edildiği iki çalışmada gösterilmiştir:

İlk çalışma (534 hasta), tek başına veya kombine olarak uygulanan ramipril (2.5 mg - 10 mg) ve hidroklorotiazidin (12.5 mg veya 25 mg) karşılaştırıldığı bir doz-ayarlar çalışmaıdır.

Tedaviler, plasebo ile dört haftalık tedavisiz dönemi takiben, altı hafta süreyle uygulandı. Etkililik, plasebo ile dört haftalık tedavisiz dönemin sonundan çalışma sonlanım noktasına kadar (her hasta için son ölçüm) olan dönemde, yatarak ve ayakta ölçülen kan basıncındaki düşüşe göre değerlendirildi. 10 mg ramiprilin etkili antihipertansif doz olduğu doğrulandı. Ramipril ve hidroklorotiazidle kombine tedavi, tek başına ramipril veya hidroklorotiazide kıyasla, kan basıncında daha yüksek bir düşüş sağladı (karşılaştırmaların çoğunda  $p<0.05$ ); 10 mg ramipril, 12.5 mg veya 25 mg hidroklorotiazidle kombine uygulandığında, tek başına uygulamaya göre daha etkili oldu. Genel olarak, sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncında (DKB) en yüksek ortalama düşüş, 12.5 mg veya 25 mg hidroklorotiazidle kombine olarak uygulanan 5 mg veya 10 mg ramipril ile elde edildi.

Çift-kör, randomize, paralel gruplu bir çalışma olan ikinci çalışmada (192 hasta), plasebo ile dört haftalık tedavisiz dönemi takiben 12 hafta süreyle aktif tedavi uygulandı. Aktif tedavi döneminin ilk 6 haftasında, hastalara tek başına 10 mg ramipril veya 50 mg hidroklorotiazid verildi. Etkililik, yatarak ve ayakta ölçülen SKB ve DKB'deki düşüşe göre değerlendirildi. Tedavi cevabı, ilk monoterapi döneminin sonunda yatarak veya ayakta ölçülen DKB'nin  $\leq 90$  mm Hg olması olarak tanımlandı. İkinci aktif tedavi döneminde, altı haftalık monoterapi dönemi sonunda tedaviye cevap vermeyen hastalara ramipril 10 mg ve hidroklorotiazid 50 mg kombinasyonu uygulandı. Altı haftalık monoterapi dönemi sonunda, yatarak ölçülen SKB'deki ortalama düşüş, hidroklorotiazid 50 mg grubunda 15.5 mm Hg, ramipril 10 mg grubunda 11.1 mm Hg; ayakta ölçülen SKB'deki ortalama düşüş ise sırasıyla 14.5 ve 8.4 mm Hg idi. Yatarak ölçülen DKB'deki ortalama düşüş, hidroklorotiazid 50 mg grubunda 10.7 mm Hg, ramipril 10 mg grubunda 9.0 mm Hg; ayakta ölçülen DKB'deki ortalama düşüş ise sırasıyla 11.3 ve 7.9 mm Hg oldu.

Altı haftanın sonundaki cevap oranları, hidroklorotiazid 50 mg grubunda %52.1, ramipril 10 mg grubunda %37.7 idi (Fisher'in kesin testi,  $p=0.061$ ). Ramipril 10 mg ile altı haftalık monoterapi döneminin sonunda tedaviye cevap vermeyen 49 hastadan 21'i (%42.9), 50 mg hidroklorotiazidin bu ramipril dozuna eklenmesiyle tedaviye cevap verir hale geldi. Aynı şekilde, hidroklorotiazid 50 mg ile altı haftalık monoterapi döneminin sonunda tedaviye cevap vermeyen 35 hastadan 13'ü (%37.1), bu hidroklorotiazid dozuna 10 mg ramipril eklenmesiyle tedaviye cevap verdi.

Ramipril

*HOPE Çalışması*

Ramipril 10 mg, antihipertansif etkisinin yanı sıra, kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olarak kardiyovasküler sistem ve böbrekler üzerinde koruyucu etkilere de sahiptir.

Koruma amaçlı, plasebo kontrollü bir çalışma olan HOPE Çalışması'nda, 9200'ün üzerinde hastada standart tedaviye ramipril eklenmiştir. Aterotrombotik kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı, inme veya periferik damar hastalığı hikayesi) veya en az bir ek risk faktörünün (belgelenmiş mikroalbuminüri, hipertansiyon, yüksek total kolesterol düzeyi, düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi veya sigara kullanımı) bulunduğu diyabet nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski yükselmiş hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmada ramiprilin, tek başına veya bileşik olarak (birincil bileşik olaylar), miyokard enfarktüsü, kardiyovasküler nedenler ve inmeye bağlı ölüm insidansını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir.

## HOPE ÇALIŞMASI: Başlıca sonuçlar

	Ramipril	Plasebo	Rölatif risk (%95 güven aralığı)	p-değeri
	% n=4,645	% N=4,652		
Bütün hastalar				
Birincil bileşik olaylar	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
Miyokard enfarktüsü	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
Kardiyovasküler nedenli ölüm	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
İnme	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
İkincil sonlanım noktaları				
Herhangi bir nedenle ölüm	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Revaskülarizasyon ihtiyacı	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
Unstabil angina nedeniyle hospitalizasyon	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
Kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
Diyabete bağlı komplikasyonlar	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

Ramipril:

Emilim: Ramipril oral uygulamadan sonra hızla emilir.

Eliminasyon yollarından sadece birini temsil eden idrarda radyoaktivitenin elde edilmesi yoluyla ölçüldüğü üzere, ramipril emilimi en az % 56'dır. Ramiprilin yiyeceklerle birlikte alınmasının, emilim 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:

İntravenöz uygulamadan sonra ramiprilin sistemik dağılım hacmi yaklaşık 90 litre ve ramiprilatın rölatif sistemik dağılım hacmi yaklaşık 500 litredir.

Ramipril ve ramiprilatın plazma bağlanma oranları sırasıyla yaklaşık %73 ve % 56'dır.



Biyotransformasyon: Önilaç ramipril, tek aktif metabolit olan ramiprilatın oluşumu için zorunlu olan kapsamlı bir hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır (esas olarak karaciğerde meydana gelen hidroliz). Bu ramiprilata aktivasyonun yanı sıra, ramipril glukuronize olmakta ve ramipril diketopiperazine (ester) dönüşmektedir. Ramiprilat da glukuronize olmakta ve ramiprilat diketopiperazine (asit) dönüşmektedir.

Önilacın bu aktivasyon/metabolizasyonunun sonucunda, oral yoldan uygulanan ramiprilin yaklaşık %20'si biyoyararlanıma girmektedir.

Eliminasyon: 10 mg radyoaktif etiketli ramiprilin oral yoldan uygulamasını takiben, toplam radyoaktivitenin yaklaşık % 40'ı feçeste ve yaklaşık % 60'ı idrarda atılmaktadır. Ramiprilin intravenöz uygulanmasından sonra, dozların yaklaşık %50-60'ı idrarda saptanmıştır (ramipril ve metabolitleri olarak); yaklaşık %50'si görünür biçimde böbrek dışı yollarla atılmıştır. Ramiprilatın intravenöz yoldan uygulanmasını takiben, bu madde ve metabolitlerinin yaklaşık %70'i idrarda bulunmuş olup, yaklaşık %30 böbrek dışı ramiprilat eliminasyonuna işaret etmiştir. Safra yolu drenajı olan hastalarda 5 mg ramiprilin oral yoldan uygulanmasını takiben, yaklaşık aynı miktarda ramipril ve metabolitleri ilk 24 saat içinde idrar ve safrada atılmıştır.

İdrar ve safradaki metabolitlerin yaklaşık % 80-90'ı ramiprilat ya da ramiprilat metabolitleri olarak tanımlanmıştır. Ramipril glukuronid ve ramipril diketopiperazin toplam miktarın yaklaşık %10-20'sini temsil ederken, metabolize olmamış ramipril yaklaşık %2'ye karşılık gelmektedir. Ramiprilin doruk plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan sonra 1 saat içinde ulaşılmaktadır. Ramiprilin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Ramiprilatın doruk plazma konsantrasyonlarına ramiprilin oral yoldan uygulanmasından 2-4 saat sonra ulaşılmaktadır.

Ramiprilatın plazma konsantrasyonları polifazik (çok fazlı) bir tarzda azalmaktadır. İlk dağılım ve eliminasyon fazının yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. Bunu bir ara faz (yarılanma ömrü yaklaşık 15 saat) ve çok düşük plazma ramiprilat konsantrasyonları ile yaklaşık 4-5 günlük bir yarılanma ömrü olan bir terminal faz izlemektedir.

Bu terminal faz, ramiprilatın ADE'ye sıkı ancak doyurulabilir bağlanmasından yavaş ayrılmasına bağlıdır.

Bu uzun terminal faza karşın, 5 mg veya üzerindeki tek bir günlük ramipril dozu, yaklaşık 4 gün sonra ramiprilatın sabit durum plazma konsantrasyonlarını vermektedir. Dozaj açısından anlamlı olan "etkili" yarılanma ömrü, çoğul doz koşulları altında 13-17 saattir.

Bu, ramiprilatın plazma konsantrasyonlarının yükselmesiyle sonuçlanmakta ve bu konsantrasyonlar normal böbrek fonksiyonu olan bireylerdekine kıyasla daha yavaş azalmaktadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: 65 – 76 yaşlar arasındaki sağlıklı bireylerde ramipril ve ramiprilatın kinetiği sağlıklı genç bireylerdekine benzerdir.

Emziren hayvanlarda yapılan araştırmalar ramiprilin süte geçtiğini göstermiştir.

Hidroklorotiazid:

Emilim: Oral uygulamadan sonra hidroklorotiazidin yaklaşık %70'i absorbe olmaktadır; oral uygulamadan sonra hidroklorotiazidin biyoyararlanımı yaklaşık %70'dir.

12.5 mg hidroklorotiazidin oral yoldan uygulanmasından 1.5 - 4 saat sonra 70 ng/ml doruk plazma konsantrasyonlarına, 25 mg hidroklorotiazidin oral yoldan uygulanmasından 2 - 5 saat sonra 142 ng/ml doruk plazma konsantrasyonlarına ve 50 mg hidroklorotiazidin oral yoldan uygulanmasından 2 - 4 saat sonra 260 ng/ml doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır.

Dağılım: Hidroklorotiazidin yaklaşık %40'ı plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon: Hidroklorotiazidin karaciğer metabolizması ihmal edilir düzeydedir ve CYP450 izoenzimlerini indüklediği ya da inhibe ettiği gösterilmemiştir.

Eliminasyon: Hidroklorotiazid neredeyse tamamen (%95'in üzerinde) böbrek yoluyla değişmemiş olarak atılmaktadır. Oral uygulanan tek dozdan sonra, %50-70'i 24 saat içinde atılmaktadır. Alımdan 60 dakika sonra gibi kısa sürede bu maddenin saptanabilir miktarları idrarda görülmektedir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5 - 6 saattir. Hidroklorotiazid küçük miktarlarda süte geçmektedir.

Ramipril + Hidroklorotiazid:

Ramipril ve hidroklorotiazidin birlikte uygulanmasının her bir bileşenin biyoyararlanımı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

5 mg ramipril ile 25 mg hidroklorotiazidin sabit doz kombinasyon tableti ve 5 mg ramipril ile 25 mg hidroklorotiazid kapsüllerinin serbest kombinasyonu biyoeşdeğer kabul edilebilir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Karaciğer yetersizliği olan hastalar**

Ramipril:

Yüksek ramipril dozları (10 mg) uygulandığında, karaciğer fonksiyonu bozukluğu ramiprilin ramiprilata aktivasyonunu geciktirmekte ve bu da ramiprilin plazma düzeylerinin artmasına yol açmakta ve ramiprilatın eliminasyonunu yavaşlatmaktadır.

Hidroklorotiazid:

Karaciğer sirozunda hidroklorotiazidin farmakokinetiğinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda farmakokinetik üzerinde araştırma mevcut değildir.

#### **Böbrek yetersizliği olan hastalar**

Ramipril:

Ramiprilatın böbrek yoluyla atılımı böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda azalmaktadır ve ramiprilatın böbrek klirensi kreatinin klirensi ile orantısal olarak ilişkilidir.

Hidroklorotiazid:

Böbrek yetersizliğinde atılım azalmakta ve yarılanma ömrü uzamaktadır. Hidroklorotiazidin böbrek klirensi kreatinin klirensi ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon hızı 10 ml/dakikanın altında olan hastalarda, uygulanan dozun yalnızca %10'u idrarda bulunmuştur. Daha yakın tarihli araştırmalar, bir miktar ilacın böbrek dışı (safra) yollarla atıldığını göstermektedir.

#### **Konjestif kalp yetersizliği olan hastalar**

Ramipril:

Sağlıklı bireylerde ve hipertansiyonu olan hastalarda olduğu gibi, konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda iki hafta süreyle günde bir kez 5 mg ramiprilin oral uygulanmasından sonra da anlamlı herhangi bir ramipril ve ramiprilat birikimi saptanmamıştır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Ramipril + Hidroklorotiazid:

Sıçan ve farelerde oral LD<sub>50</sub> 10.000 mg/kg vücut ağırlığının üzerindedir, yani ramipril ve hidroklorotiazid kombinasyonu (1:5) akut toksisiteden tümüyle uzaktır. Bu, her iki bileşenle ayrı ayrı yapılan akut toksisite testlerinin sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir.

Kronik toksisite

Ramipril + Hidroklorotiazid:

Sıçan ve maymunlarda yapılan araştırmalar, elektrolit dengesindeki bozuklukların dışında göze çarpan herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır.

Üreme toksikolojisi

Ramipril:

Sıçan, tavşan ve maymunlarda yapılan üreme toksikolojisi araştırmaları herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

Ne erkek ne de dişi sıçanlarda fertilitate etkilenmemiştir.

Dişi sıçanlara fetüs dönemi ve laktasyon sırasında ramipril uygulanması, 50 mg/kg vücut ağırlığı veya daha yüksek dozlarda yavrularda geri dönüşsüz böbrek hasarına (renal pelvisin dilatasyonu) neden olmuştur.

Kadınlara gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayında ADE inhibitörleri uygulandığında, fetüs ve yeni doğan çocuk üzerinde, bazen oligohidramnios (muhtemelen fetüsün bozulmuş böbrek fonksiyonunun bir ifadesi olarak) ile bağlantılı olan kafatası ve yüz deformiteleri, akciğer hipoplazileri, fetal ekstremiteler kontraktürleri, hipotansiyon, anüri, geri dönüşlü ve geri dönüşsüz böbrek yetersizliği ve de ölüm gibi zararlı etkiler bildirilmiştir. İnsanlarda prematürite, intrauterin büyüme retardasyonu ve Botallo kanalı persistansı da bildirilmiştir, ancak bu fenomenlerin ADE inhibitörlerine maruz kalmanın bir sonucu olup olmadığı kesin değildir.

Hidroklorotiazid:

Hayvan araştırmalarında, hidroklorotiazid plasentayı geçmektedir. Fare, sıçan ve tavşanlarda yapılan araştırmalar teratojenik etkiye ilişkin herhangi bir belirti ortaya koymamıştır.

İnsanlarda, ilacın 7.500'ün üzerinde gebe kadında kullanımına ilişkin deneyim mevcuttur. Bu kadınlardan 107'si gebeliğin ilk üç ayı içinde hidroklorotiazid kullanmıştır.

Gebeliğin ikinci yarısında hidroklorotiazid uygulanmasını takiben neonatal trombopeni gelişebileceğinden kuşulanılmaktadır.

Gebe kadınlarda elektrolit dengesindeki bozuklukların fetüsü etkileyebilmesi olasıdır.

Ramipril + Hidroklorotiazid:

Sıçan ve tavşanlarda yapılan araştırmalar, kombinasyonun tek tek bileşenlerden biraz daha toksik olduğunu göstermiş, ancak kombinasyon ya da hidroklorotiazidin teratojenik etkisine ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koyulmamıştır.

Sıçanlarda kombinasyonun peri- ve postnatal toksisitesini belirlemek üzere yapılan araştırmalarda ilaç dişi sıçanların genel durumu, gebeliğin seyri veya doğum üzerinde herhangi bir advers etkisi gözlenmemiş ve hayvanların yavrularının intrauterin ve postnatal gelişimi üzerinde herhangi bir bozukluğa yol açmamıştır.

Tek tek bileşenlerde elde edilen sonuçlara dayanarak herhangi bir toksik etki beklenmediğinden, kombinasyon ile fertilitate ve üreme yeterliğinde olası bozulmaya ilişkin araştırma yapılmamıştır.

İmmünotoksikoloji

Ramipril:

Toksikoloji araştırmaları ramiprilin herhangi bir immünotoksik etkisi olduğuna ilişkin hiçbir gösterge ortaya koymamıştır.

Mutajenite

Ramipril:

Bir dizi test sisteminin kullanıldığı kapsamlı mutajeniklik testleri ramiprilin mutajenik veya genotoksik özellikleri olduğuna ilişkin hiçbir gösterge ortaya koymamıştır.

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazidin *in vitro* genotoksitesine ilişkin sınırlı bulgu vardır. *In vitro* verilerden, bu maddenin mutajenik olmadığı çıkarımı yapılabilir.

Ramipril + Hidroklorotiazid:

Tek tek bileşenlerle yapılan testlerin sonuçları bu türden riske ilişkin herhangi bir kanıt ortaya koymadığından, kombinasyon ile mutajeniklik araştırmaları yapılmamıştır.

Karsinojenite

Ramipril:

Sıçan ve farelerde yapılan uzun süreli araştırmalar herhangi bir tümör oluşturuıcı etki bulgusu ortaya koymamıştır.

Hidroklorotiazid:

Farelerde ve sıçanlarda hidroklorotiazid ile yapılan bir araştırma da karsinojenik potansiyele ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır.

Bu bulgular özetlenecek olursa, hidroklorotiazidin herhangi bir neoplastik potansiyeli bulunmadığı varsayılabilir.

Ramipril + Hidroklorotiazid:

Tek tek bileşenlerle yapılan testlerin sonuçları bu türden riske ilişkin herhangi bir kanıt ortaya koymadığından, kombinasyon ile karsinojeniklik araştırmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Hidroksipropilmetilselüloz

Mikrokristalize selüloz

Prejelatinize mısır nişastası

Kırmızı demir oksit

Sodyum stearil fumarat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her biri 28 tablet içeren PVC/ Alüminyum blister

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

SANOFI AVENTIS İLAÇLARI LİMİTED ŞİRKETİ

Büyükdere Cad. No : 193

Levent 34394 Şişli-İstanbul

Tel: 212 339 1000

Fax: 212 339 1089

**8. RUHSAT NUMARASI**

244/76

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

İlk Ruhsat Tarihi: 06.09.2012

Ruhsat Yenileme Tarihi: -

**10. KÜB'ÜNYENİLENME TARİHİ -**