

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELİX 5 mg plus tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Ramipril 5 mg  
Hidroklorotiazid 25 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Çentikli tablet.

Beyaz veya hemen hemen beyaz, çentikli, oblong tabletler

Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Kombinasyon preparatlı tedavinin endike olduğu esansiyel hipertansiyonda kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

Aşağıda belirtilen özel durumlar dışında şu dozaj uygulanır:

Mutat başlangıç dozu:

1/2 Delix 5 PLUS tablet (5 mg ramipril / 25 mg hidroklorotiazid). Gerekirse, doz 2 – 3 haftalık aralıklarla yükseltilebilir. İzin verilen maksimum günlük doz: 2 Delix 5 PLUS tablet.

Çoğu durumda, günde 1/2 ila 1 Delix 5 PLUS tablet sonrasında kan basıncı yeterli derecede düşecektir.

##### Uygulama şekli:

Genellikle tek bir doz olarak sabahleyin uygulanacak günlük doz önerilir. DELİX 5 PLUS yeterli miktarda sıvı ile (yaklaşık 1/2 bardak su) yemekten önce/sonra veya yemek sırasında bütün olarak yutulmalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği:

1.73 m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi 60 – 30 ml / dak.

Tedaviye sadece günde 1.25 mg ramipril ile başlanır. Derece derece ramipril dozu artırıldıktan sonra, kombinasyon tedavisine günde 1/2 Delix 5 PLUS tablet ile başlanır. İzin verilen maksimum günlük doz: 1 Delix 5 PLUS tablet.

**Pediyatrik popülasyon:**

DELİX 5 PLUS'ın çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılmamıştır.

**Geriatrik popülasyon:**

Bazı yaşlı hastalar özel olarak ACE inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir.

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

Diüretik kullanan hastalarda, Delix 5 PLUS tedavisine başlanmadan en az 2 - 3 gün önce veya (diüretik etkisinin sürmesine bağlı olarak) daha uzun bir süre diüretik ilaç kesilmeli veya en azından diüretik dozu azaltılmalıdır.

İlaç kesilmesi mümkün değilse tedavinin serbest bir kombinasyonda mümkün olan en az ramipril dozuyla (günde 1.25 mg) başlatılması önerilir. Başlangıçtaki günlük doza sonradan yapılacak değişikliklerde, Delix 5 PLUS'ın 1/2 tablet fazlası olması önerilir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

DELİX 5 PLUS aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ramipril, herhangi bir ACE inhibitörü, hidroklorotiazid, diğer tiazid diüretikleri, sülfonamidler veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar.
- Anjiyoödem geçmişi olan hastalar.
- $1.73 \text{ m}^2$  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 5 PLUS tedavisini takiben kötüleşebilecek belirgin vücut elektrolit içeriği bozukluğu olan hastalar (örn. hipokalemi, hiponatremi veya hiperkalsemi).
  - Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar
  - Gebelik.
  - Emziren anneler.

Kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler ve ACE 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**

- Anjiyoödem - Baş, Boyun ve Ekstremiteler:

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

ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, larenks ya da gırtlak anjiyoödemini bildirilmiştir. Ölüm riski olan anjiyonörotik ödemin acil tedavisi, EKG ve kan basıncı izlenmesi eşliğinde acil epinefrin uygulamasını (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.

- Anjiyoödem - İntestinal:

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

DELİX 5 PLUS'ın çocuklarda, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz hastalarında (kreatinin klerensi 20 ml/dk'dan düşük olanlar, vücut yüzey alanı başına 1.73 m<sup>2</sup>) kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılamamıştır.

DELİX 5 PLUS'ın çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılmamıştır.

DELİX 5 PLUS ile tedavi, devamlı tıbbi gözetim gerektirir.

- Hiper-stimüle renin anjiyotensin sistemli hastalar

Hiper-stimüle renin-anjiyotensin sistemli hastaların tedavisinde, özel tedbirler alınmalıdır (Bkz. bölüm 4.2). Özellikle bir ACE inhibitörü ilk kez verildiği ya da ilk kez doz artışı yapıldığı zaman, bu tür hastalar, ACE 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.

Renin anjiyotensin sisteminin kayda değer aktivasyonu beklenir, örneğin:

- Şiddetli ve özellikle habis hipertansiyonu olan hastalarda. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Birlikte ve özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda. Eğer kalp yetmezliği şiddetliyse, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Hemodinamik olarak ilgili sol ventrikül içeriği ya da dışarı akımında engel olan hastalarda (örn. aort ya da mitral kapakçık stenozu). Diüretik tedavinin kesilmesi gerekebilir. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Hemodinamik olarak ilgili 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).

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, DELİX tedavisi ancak eğer aynı zamanda kan basıncındaki aşırı düşüşü ve böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemek üzere uygun adımlar atıldıysa başlatılmalı ya da sürdürülmelidir.

- 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.

- Yaşlılar

Bazı yaşlı hastalar özel olarak ACE inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir.

- Böbrek fonksiyonunun izlenmesi

Tedavinin ilk haftalarında, böbrek fonksiyonunun izlenmesi 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.

- Elektrolit izlemesi

DELIX 5 PLUS ile tedavi serum sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit, kan glukozunun düzenli takip edilmesini gerektirir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum potasyum düzeyinin daha sık takip edilmesi gerekir.

- Hematolojik izleme

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 4.8).

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

Gıda: Ramiprilin absorpsiyonu gıdalardan önemli bir şekilde etkilenmez.

Kontrendike kombinasyonlar: Bazı yüksek akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. Poliakrilonitril membranları) ve düşük dansiteli lipoprotein aferezi ile dekstran sülfatın kullanımı gibi, kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporal tedaviler: şiddetli anafilaktoid reaksiyonlar riski (bkz. bölüm 4.3).

Tavsiye edilmeyen etkileşimler: Potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler veya heparin 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 veya antihipertansif etkili diğer ilaçlar (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezikler) birlikte kullanıldığında antihipertansif etkinin potansiyalize olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (Diüretikler için bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Vazopresör sempatomimetikler: Bunlar, DELİX 5 PLUS'ın antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Özel olarak sıkı kan basıncı takibi tavsiye edilmektedir. Ayrıca vazopresör sempatomimetiklerin etkisi hidroklorotiazid tarafından azaltılabilir.

Allopurinol, immünsüpressif 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: Lityum atılımını azaltılmaktadır. Bu durum serumdaki lityum düzeylerinin artmasına ve lityuma bağlı toksisitenin artmasına yol açabilir. Bu nedenle lityum seviyeleri izlenmelidir.

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

Dikkat edilmesi gereken durumlar: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (örn. indometazin) ve asetilsalisilik asit: Akut böbrek yetmezliği gelişebileceği veya serum potasyumunda artış olabileceği gibi DELİX 5 PLUS etkisinde olası azalma.

Heparin: Serumdaki potasyum konsantrasyonunda yükselme olabilir.

Kortikosteroidler, karbenoksolon, büyük miktarlarda meyan kökü, laksatifler (uzun süreli kullanımda) ve diğer kalüretik ajanlar: Hipokalemi gelişiminin yükselmesi.

Digitalis preparatları: Elektrolit konsantrasyonundaki değişmelerin (örn. hipokalemi, hipomagnezemi) bir sonucu olarak digitalis toksisitesinde olası artış.

Metildopa: Hemoliz mümkün.

Enteral uygulanmış iyon değiştiriciler, kolestiramin gibi: Hidroklorotiazid absorpsiyonunda azalma.

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

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

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

Desensitizasyon tedavisi: ACE inhibisyonu altında, böcek zehirlerine anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların olasılığı ve şiddeti artar. Bu etkinin diğer alerjenlerle ilişkili olarak da meydana gelebileceği varsayılır.

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:

İlk trimestirde hamilelik kategorisi C,

İkinci ve üçüncü trimestirde hamilelik kategorisi D' dir.

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

DELIX 5 PLUS gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Gebelik dönemi**

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

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

Kadınlara gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayında ACE 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 ekstremitte 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 ACE inhibitörlerine maruz kalmanın bir sonucu olup olmadığı kesin değildir.

Hidroklorotiyazid:

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.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Ramipril:

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

Ne erkek ne de dişi sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir.

## **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

DELİX 5 PLUS bir antihipertansif olduğu için, birçok advers etkisi, adrenerjik kontr-regülasyon ya da organ hipoperfüzyonuyla sonuçlanan kan basıncı düşürücü etkisine göre ikincil etkilerdir. Diğer birçok etkisi (örn. elektrolit denge üzerindeki etkiler, bazı anafilaktoid reaksiyonlar ya da mukus membranlarının inflamatuvar reaksiyonları), ACE inhibisyonu ya da ramipril veya hidroklorotiazidin diğer farmakolojik etkilerinden kaynaklanır.

DELİX 5 PLUS, bileşenleri ramipril ve hidroklorotiazid, diğer ACE inhibitörleri, veya karşılaştırılabilir diüretikler ile tedavi sırasında aşağıdaki advers etkiler gözlenmiştir ve dolayısıyla ortaya çıkabilir.

Advers etkiler MedDRA sistemine göre sıralandırılmışlardır.

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

	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Bilinmiyor
<u>Kardiyak hastalıklar</u>		Angina pectoris dahil olmak üzere miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, palpasyonlar, periferik ödem		Miyokard infarktüsü
<u>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</u>		Lökosit hücresi sayısında azalma, eritrosit sayısında azalma, hemoglobinde azalma, hemolitik anemi, trombosit sayısında düşüş		Kemik iliği yetersizliği, agranülositoz dahil olmak üzere nötropeni, pansitopeni, eozinofili, sıvı eksikliği kapsamında hemokonsantrasyon
<u>Sinir sistemi hastalıkları</u>	Baş ağrısı, baş dönmesi	Vertigo, parestezi, tremor, denge bozukluğu, yanma hissi, disgezia (tat bozuklukları), agezia (tat alma duyusu kaybı)		İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil olmak üzere serebral iskemik, psikomotor becerilerde bozukluk (reaksiyonların bozulması), parozmi (koku bozuklukları)

	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Bilinmiyor
<u>Göz hastalıkları</u>		Bulanık görme dahil olmak üzere görme bozuklukları, konjunktivit		Ksantopsi, hidroklorotiazide bağlı olarak lakrimasyonun azalması
<u>Kulak ve labirent hastalıkları</u>		Tinnitus		İşitme bozukluğu
<u>Solunum sistemi, toraks ve mediasten hastalıkları</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  Hidroklorotiazide bağlı gingivitis	Kusma, aftöz stomatit (oral kavitedeki enflamatuvar reaksiyonlar), glossit, diyare, üst abdominal ağrı, ağız kuruluğu	Pankreatit (ACE inhibitörleri ile, fatal sonuç veren olgular çok istisnai olarak bildirilmiştir), pankreas enzimlerinde artış, ince bağırsakta anjiyoödem  Hidroklorotiazide bağlı sialoadenit
		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



	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Bilinmiyor
<u>Deri ve subkutan doku hastalıkları</u>		Anjiyoödem: çok istisnai olarak, anjiyoödemden kaynaklanan hava yolu tıkanıklığı fatal sonuç verebilmektedir; psoriasiform dermatit, hiperhidrozis (terleme), raş, özellikle makülopapüler, pruritus, alopesi		Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, pemfigus, psoriasisın şiddetlenmesi, ekfoliyatif dermatit, fotosensitivite reaksiyonu, onikoliz, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, ürtiker  Hidroklorotiazide bağlı sistemik lupus eritematozus (lupus eritematozus)
<u>Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları</u>		Miyalji		Artralji, kas spazmları (kas krampları)  Hidroklorotiazide bağlı kas zayıflığı, kas-iskelet sertliği, tetani
<u>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</u>	Yetersiz diabetes mellitus kontrolü, glukoz toleransında azalma, kan glukozu artışı, kanda ürik asit artışı, gutun şiddetlenmesi, hidroklorotiazide 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>Vasküler hastalıklar</u>		Hipotansiyon, ortostatik kan basıncı düşüşü (ortostatik regülasyon		Ciddi sıvı eksikliği kapsamında tromboz, vasküler stenoz, hipoperfüzyon

		bozukluğu), senkop, cilt kızarması		(perfüzyon bozukluklarının alevlenmesi), Raynaud fenomeni, vaskülit
<u>Genel bozukluklar ve uygulama yerindeki hastalıklar</u>	Bitkinlik (yorgunluk), asteni (zayıflık)	Göğüs ağrısı, pireksi (ateş)		
<u>İmmün sistem hastalıkları</u>				Ramiprile bağlı anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar (ACE inhibisyonunda insect venoma karşı ciddi anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar artmaktadır) veya hidroklorotiazide bağlı anafilaktik reaksiyon, antinükleer antikor artışı
<u>Hepatobiliyer hastalıklar</u>		Kolestatik ya da sitolitik hepatit (fatal sonuç çok istisnaidir), karaciğer enzimi ve/veya konjuge bilirubin artışı  Hidroklorotiazide bağlı taşlı kolesistit		Akut karaciğer yetersizliği, kolestatik sarılık, hepatosellüler hasar
<u>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</u>		Geçici erektil impotans		Libido azalması, jinekomasti
<u>Psikiyatrik hastalıklar</u>		Depresif duygudurum, apati, anksiyete, sinirlilik, somnia dâhil olmak üzere uyku bozuklukları (sersemlik, uyku hali)		Konfüzyonel durum, huzursuzluk, dikkat bozuklukları (konsantrasyon sorunları)

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ACE inhibitörü ve diüretik kombinasyonları

ATC kodu: C09BA05

DELIX 5 PLUS antihipertansif ve diüretik etkilere sahiptir. Ramipril ve hidroklorotiazid antihipertansif tedavi için tek başına ya da birlikte kullanılmaktadır. Her iki maddenin antihipertansif etkileri birbirini tamamlamaktadır.

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

Etki mekanizması

Ramipril:

Önileş 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 bradikininin parçalanmasını katalize etmektedir.

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

Anjiotensin II aynı zamanda aldosteron salınımını da 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.

ACE inhibitörleri düşük renin hipertansiyonu olan hastalarda bile etkilidir. ACE 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 pik 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 pik 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.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Ramipril:

Emilim: Ramipril oral yoldan uygulandıktan sonra hızla absorbe olmaktadır.

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

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 proteine bağlanması sırasıyla yaklaşık %73 ve %56'dır.

Biyotransformasyon: Önilaç ramipril, tek aktif metabolit olan ramiprilatın oluşumu için gerekli 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.

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

Eliminasyon: 10 mg radyoaktif etiketli ramiprilin oral yoldan uygulanmasını 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 gelmiştir. Ramiprilin pik plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan sonra 1 saat içinde ulaşılmaktadır. Ramiprilin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Ramiprilatın pik plazma konsantrasyonlarına ramiprilin oral yoldan uygulanmasından 2-4 saat sonra ulaşılmaktadır.

Ramiprilatın plazma konsantrasyonları polifazik (çok fazlı) bir tarzda düşmektedir. 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 ACE'e 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 pik plazma konsantrasyonlarına, 25 mg hidroklorotiazidin oral yoldan uygulanmasından 2 - 5 saat sonra 142 ng/ml pik plazma konsantrasyonlarına ve 50 mg hidroklorotiazidin oral yoldan uygulanmasından 2 - 4 saat sonra 260 ng/ml pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır.

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

Eliminasyon: Hidroklorotiazid hemen hemen kantitatif olarak (%95'in üzerinde) böbrek yoluyla değişmemiş olarak atılmaktadır. Tek bir dozun oral yoldan uygulanmasından 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 meme sütüne 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 güvenlilik verileri**

Akut toksisite

Ramipril:

Fare ve sıçanlarda 10.000 mg/kg vücut ağırlığı üzerinde ve tazılarda 1000 mg/kg vücut ağırlığı üzerinde bir LD<sub>50</sub>'si olduğundan, oral yoldan uygulanan ramiprilin akut toksisitesi bulunmadığı saptanmıştır.

Hidroklorotiazid:

Farelerde yapılan akut toksisite araştırmalarında, LD<sub>50</sub> (oral uygulamadan sonra) 10.000 mg/kg vücut ağırlığı üzerinde ve intravenöz uygulamadan sonra 884 mg/kg vücut ağırlığı üzerinde bulunmuştur.

Sıçanlarda, akut LD<sub>50</sub> oral uygulamadan sonra 10.000 mg/kg vücut ağırlığı üzerinde bulunurken, intraperitoneal uygulamadan sonra 3130 mg/kg vücut ağırlığı olarak saptanmıştır. Tavşanlarda, oral uygulamadan sonra akut LD<sub>50</sub> 461 mg/kg vücut ağırlığı ve köpeklerde yaklaşık 1000 mg/kg vücut ağırlığı olarak saptanmıştır. Köpekler oral uygulamadan sonra herhangi bir toksisite belirtisi göstermeksizin 2000 mg/kg veya daha fazlasını tolere etmiştir.

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:

Kronik uygulamayı içeren araştırmalar sıçan, köpek ve maymunlarda gerçekleştirilmiştir. Sıçanlarda, 40 mg/kg vücut ağırlığı oranındaki günlük dozlar plazma elektrolitlerinde sapmalara ve anemiye yol açmıştır. 3.2 mg/kg vücut ağırlığı veya üzerindeki günlük dozlarda, böbrek morfolojisinde bazı değişiklik bulguları (distal tübüler atrofi) saptanmıştır.

Ancak, bu etkiler farmakodinamik açıdan açıklanabilir ve madde sınıfına özgüdür. Sıçanlar toksik etkiler görülmezsizin günlük 2 mg/kg vücut ağırlığı dozlarını tolere etmiştir. Tübüler atrofi sıçanlarda görülmüş, ancak köpek ve maymunlarda görülmemiştir.

Ramiprilin farmakodinamik aktivitesinin bir ifadesi olarak (azalan anjiyotensin II oluşumuna tepki olarak artan renin üretiminin bir belirtisi), köpek ve maymunlarda – özellikle 250 mg/kg vücut ağırlığı veya üzerindeki günlük dozlarda – jukstaklomerüler cisimciğin belirgin büyümesi saptanmıştır. Köpek ve maymunlarda aynı zamanda plazma elektrolit sapmaları ve kan tablosunda değişiklik belirtileri de saptanmıştır. Köpek ve maymunlar zararlı etkiler görülmezsizin sırasıyla günde 2.5 mg/kg vücut ağırlığı ve 8 mg/kg vücut ağırlığı dozlarını tolere etmiştir.

#### Hidroklorotiazid:

Sıçanlarda günde 500, 1000 ve 2000 mg/kg vücut ağırlığı dozlarıyla (toplam üç hafta süreyle haftada beş gün) yapılan subkronik (subakut) oral toksisite araştırmaları herhangi bir toksik ilaç etkisi belirtisi ortaya koymamıştır; meydana gelen ölümler pnömoniye bağlanmıştır.

Sekiz hafta süreyle günde 250, 500 ve 1000 mg/kg vücut ağırlığı dozları verilen köpeklerde yapılan araştırmalarda, elektrolitlerde bir dengesizliğin dışında ciddi herhangi bir ilaç etkisi gözlenmemiştir.

Yirmi altı hafta süreyle haftada beş gün günde 2000 mg/kg vücut ağırlığına varan oral dozlar verilen sıçanlarda yapılan kronik toksisite araştırmaları herhangi bir toksik ilaç etkisi belirtisi ortaya çıkarmamış ve ölüm sonrası tetkiklerde ilaca bağlanabilen hiçbir değişiklik saptanmamıştır.

Köpeklere 26 hafta süreyle günde 125, 250 ve 500 mg/kg vücut ağırlığı dozları verilmiştir (ancak, 500 mg grubunda ilaç 7. haftadan sonra 11 hafta süreyle kesilmiştir).

Plazma potasyumunda hafif bir azalma görülmüştür. Ayrıca, makroskopik incelemeler sırasında, 12 köpeğin ikisinin mesanesinde küçük miktarlarda sarı kristalimsi çökeltiler bulunmuştur. Histomorfolojik tetkikler ilaca bağlanabilecek herhangi bir bozukluk ortaya çıkarmamıştır.

#### 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 ACE 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 ACE 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 u ayı içinde hidroklorotiazid kullanmıştır.

Gebeliğin ikinci yarısında hidroklorotiazid uygulanmasını takiben neonatal trombopeni gelişebileceğinden kuşkulanılmaktadır.

Gebe kadınlarda elektrolit dengesindeki bozuklukların fetüsü etkileyebilmesi olasıdır.

#### Ramipril + Hidroklorotiazid:

Embriyotoksisite araştırmalarında, bu kombinasyon organogenezin duyarlı fazı sırasında uygulanmıştır: sıçanlara günlük 1, 10, 150, 600 veya 2400 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında ve tavşanlara günlük 0.96, 2.40 veya 6.00 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında.

Hidroklorotiazid, sıçanlarda günlük 125, 500 veya 2000 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında ve tavşanlarda günlük 2 mg/kg vücut ağırlığı dozunda benzer biçimde araştırılmıştır; bu dozlar, yüksek kombinasyon dozlarında içerilen hidroklorotiazidin oranlarına karşılık gelmiştir.

Sıçanlarda yapılan araştırmalar, dişilerin 1 mg/kg ve 10 mg/kg vücut ağırlığı doz düzeylerinde uygulanan kombinasyonu komplikasyonsuz tolere ettiğini göstermiştir. 150 mg/kg vücut ağırlığı ve üzerindeki dozlar dişi sıçanlar üzerinde toksik etkiler göstermiş ve gıda alımı ile ağırlık gelişiminin azalmasına yol açmıştır. Klinik toksisite semptomları ve ölümler 2400 mg/kg vücut ağırlığı doz düzeylerinde grlmştır.

150 mg/kg vücut ağırlığı ve üzerindeki doz düzeylerinde, idrar atılımı artmış ve 2400 mg/kg vücut ağırlığı dozundan sonra böbrek ağırlıkları hafif artış göstermiştir. Bu etkiler hidroklorotiazidin farmakodinamik etkisine bağlanabilir.

1 mg/kg vücut ağırlığı dozu embriyo gelişimini etkilememektedir. 10 mg/kg vücut ağırlığı ve üzerindeki dozlar fetüs gelişiminde hafif bir retardasyona yol açmıştır; bu, iskeletin kemikleşmesinde gecikme ile ve 150 mg/kg vücut ağırlığı ve üzerindeki doz düzeylerinde azalan vücut ağırlığı ve azalan vücut boyu ile kendini göstermiştir. Plaseenta ağırlığı da azalmıştır.

Fetüslerde yapılan morfolojik incelemeler, 150 mg/kg vücut ağırlığı doz düzeylerinde renal pelvis ve üreter dilatasyonunun yanı sıra kıvrımlı ve kalınlaşmış kaburgaların ve 600 mg/kg vücut ağırlığı ve üzerindeki doz düzeylerinde eğilip kısalımış skapula (kürek kemiği) ve ekstremite kemiklerinin daha fazla ortaya çıktığını göstermiştir.

Tek başına hidroklorotiazid ile yapılan araştırmalar, fetüs büyümesinin retardasyonunun direتيęe bağlanabileceğini doğrulamıştır. Diğer bulgular kombinasyondaki iki bileşenin ortak bir etkisine işaret etmektedir.

Kombinasyonun tavşanlarda 0.96 mg/kg vücut ağırlığı doz düzeylerinde uygulanması gıda alımında hafif bir azalmaya ve vücut ağırlığında durmaya yol açmıştır. Bununla birlikte, hayvanların yavrularının intrauterin gelişimi üzerinde herhangi bir advers etkisi gözlenmemiştir.

2.40 mg/kg ve 6.00 mg/kg vücut ağırlığı doz düzeylerinde uygulamayı takiben, dişiler gıda ve su alımını azaltmış ve vücut ağırlıkları dşmştır; bunun yanı sıra, bu doz düzeylerinde ölümler ve spontan düşükler meydana gelmiş ve yaşayan fetüsler doğumda hafif büyüme gecikmesi göstermiştir. Kombinasyonun uygulanmasına bağlanabilecek herhangi bir diş anomali ya da fetüslerin iç organları ile iskeletini etkileyen anomali belirtileri saptanmamıştır. Günlük 2 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında uygulanan hidroklorotiazid dişiler ve fetüsleri tarafından tolere edilmiştir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan bu iki araştırma, kombinasyonun tek tek bileşenlerden biraz daha toksik olduğunu göstermiş, ancak her iki araştırma da kombinasyon ya da hidroklorotiazidin teratojenik etkisine ilişkin herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır.

Sıçanlarda kombinasyonun peri- ve postnatal toksisitesini belirlemek üzere araştırmalar yapılmıştır; gebeliğin son üçüncü dönemi sırasında ve 3 haftalık laktasyon sırasında günlük 10 ve 60 mg/kg vücut ağırlığı dozları oral yoldan verilmiştir. 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda, ilacın 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.

60 mg/kg vücut ağırlığı dozunun uygulanmasından sonra, dişilerin gıda alımında hafif bir azalma gözlenmiş ve yavruların doğumda ve sonraki ilk hafta içindeki vücut ağırlıkları hafif bir azalma göstermiştir. Sonraki dönemde, yavruların postnatal gelişimi göze çarpan herhangi bir bulgu vermemiştir. Renal pelvis dilatasyonu insidansı (yüksek ramipril dozlarından sonra saptandığı gibi) artmamıştır.

Tek tek bileşenlerde elde edilen sonuçlara dayanarak herhangi bir toksik etki beklenmediğinden, kombinasyon ile fertilité 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.

Sıçanlarda oksifilik hücreli renal tübüller ve oksifilik selüler hiperplazisi olan tübüller, fonksiyonel değişimlere ve morfolojik değişikliklere yanıt olarak kabul edilmekte ve neoplastik ya da pre-neoplastik bir yanıt olarak nitelendirilmemektedir.

##### Hidroklorotiazid:

Farelerde hidroklorotiazid ile yapılan bir karsinojeniklik araştırması, yüksek dozlarda erkek hayvanlarda karsinojenik aktiviteye ilişkin net olmayan bulgular (hepatoselüler neoplazi insidansında bir artış şeklinde) ortaya koymuştur. Dişi farelerde herhangi bir karsinojeniklik bulgusu saptanmamıştır. Ayrıca erkek ve dişi 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 ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroksipropil metil selüloz

Prejelatinize mısır nişastası

Mikrokristalize selüloz

Sodyum stearil fumarat

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

DELİX 5 PLUS tabletler PVC/Alu blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur. Her kutuda her biri 14 çentikli tablet içeren 2 blister kart bulunmaktadır.

### **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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Caddesi No:209 Tekfen Tower

4. Levent 34394 Şişli-İSTANBUL

Tel: (0212) 339 10 00

Fax: (0212) 339 10 89

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

196/89

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

İlk ruhsat tarihi: 01.06.2001

Ruhsat yenileme tarihi:01.06.2011

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

01.02.2011