

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPALİX PLUS 2.5 mg/12.5 mg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Ramipril .....2.5 mg/tablet

Hidroklorotiyazid .....12.5 mg/tablet

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....58.50 mg/tablet

Sodyum stearil fumarat.....2.0 mg/tablet

Kroskarmeloz sodyum..... 2.0 mg/tablet

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

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

Çentiğin amacı, tabletin eşit iki parçaya bölünmesini kolaylaştırmaktır.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon
- RAPALİX PLUS kombine tedavinin gerekli olduğu esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

Dozaj istenilen antihipertansif etkiye ve hastanın ilaca karşı olan toleransına bağlıdır. RAPALİX PLUS tedavisi uzun süreli tedavidir, tedavi süresi doktor tarafından ayarlanır.

Başlangıç dozu 2.5 mg ramipril ve 12.5 mg hidroklorotiyazid. Gerekirse, doz 2-3 haftalık aralıklarla yükseltilebilir. İzin verilen maksimum günlük doz 10 mg ramipril ve 50 mg hidroklorotiyazid. Genellikle önerilen günlük doz, sabahleyin uygulanacak tek dozdur (2.5 mg ramipril ve 12.5 mg hidroklorotiyazid). Çoğu zaman günde 1 ila 2 adet RAPALİX PLUS (2.5 mg ramipril ve 12.5 mg hidroklorotiyazid ya da 5 mg ramipril ve 25 mg hidroklorotiyazid) sonrası kan basıncı yeterli derecede düşecektir. Gerektiğinde diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

#### **Uygulama şekli:**

RAPALİX PLUS oral kullanım içindir, yemek öncesinde, sırasında ya da sonrasında yeterli miktarda su ile (yaklaşık ½ bardak su) çiğnenmeden yutulmalıdır.

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

##### **Böbrek yetmezliği:**

1.73 m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi 60-30 ml/dak. olan hastalarda tedaviye sadece günde 1.25 mg ramipril ile başlanır. Derece derece ramipril dozu artırıldıktan sonra, kombinasyon tedavisine günde ½ adet RAPALİX PLUS (1.25 mg ramipril ve 6.25 mg hidroklorotiyazid) ile başlanır. İzin verilen maksimum günlük doz 2 tablettir (5 mg ramipril ve 25 mg hidroklorotiyazid). Kreatinin klerensi ölçülemediğinde,

aşağıdaki formül (Cockcroft denklemi) kullanılarak serumdaki kreatinin miktarından hesaplanabilir.

Erkekler için: kreatinin klerensi (ml/dak)= vücut ağırlığı (kg) x (140-yaş)/72 x serumdaki kreatinin (mg/dl)

Kadınlar için: yukarıdaki sonuç 0.85 ile çarpılır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Günlük maksimum doz 2,5 mg ramipril ve 12,5 mg hidroklorotiyazid'dir. Elektrolit dengesindeki bozukluktan dolayı hepatic ensefalopatiye sebep olabilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

RAPALİX PLUS'ın çocuklardaki kullanımına dair henüz yeterli bilgi mevcut değildir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Bazı yaşlı hastalar özel olarak ADE inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Bu durumda başlangıç dozları düşük olmalıdır ve idame doz titrasyonu fazla aşamalı olmalıdır. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir.

#### **Diüretik kullanan hastalar:**

Diüretik kullanan hastalarda, RAPALİX PLUS tedavisine başlamadan en az 2-3 gün önce veya (diüretik etkinin sürmesine bağlı olarak) daha uzun bir süre diüretik ilaç kesilmeli veya en azından diüretik dozu azaltılmalıdır. Doktor her bir vaka için, bu tip ilaç kesilmesinin veya azaltılmasının mümkün olup olmadığına ve bunun ne kadar süreceğine karar verecektir. Diüretiğin kesilmesi mümkün değilse, tedavinin serbest bir kombinasyonda mümkün olan en az ramipril dozuyla (günde 1.25 mg) başlatılması önerilir. Başlangıçtaki günlük dozla ilgili sonradan yapılacak değişikliklerde, bir RAPALİX PLUS tableten (2.5 mg ramipril ve 12.5 mg hidroklorotiyazid) fazla olmayan günlük doza geçiş yapılması önerilir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Ramipril, hidroklorotiyazid, diğer tiazid diüretikleri, sülfonamidler veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

- Anjionörotik ödem geçmişi olan hastalarda (bkz. bölüm 4.8),
- 1.73 m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi 30ml/dak'nın altındaki şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyalizdeki hastalarda (Hidroklorotiyazid etkisiz),
- Renal arterin hemodinamik etkili stenozu, bilateral arter stenozu veya tek bir böbrekte arter darlığı olan kişilerde,
- Sol ventrikül kan akımında hemodinamik olarak önemli derecede güçlük olan hastalarda (örn. aort veya mitral kapak darlığı),
- RAPALİX PLUS tedavisini takiben kötüleşebilecek belirgin vücut elektrolit içeriği bozukluğu olan hastalarda (örn. hipokalemi, hiponatremi veya hiperkalsemi) (elektrolit bozukluğu ilerlemesi veya hayatı tehdit edici olabilen kan basıncı düşüklüğü veya böbrek yetmezliği riski),
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (sıvı ve tuz dengesizliği riski),
- Gebelik sırasında,
- Emziren annelerde kontrendikedir.

ADE inhibitörü tedavisindeki hastalarda, diyaliz yapılması gerektiğinde bazı yüksek-akım membranlarıyla (örn. poliakrilonitril zarlar) kullanılırsa diyalizde şoka kadar gidebilen, hayatı tehdit eden, hızlı başlangıçlı ve alerji benzeri (anafilaktoit) reaksiyonlar bildirilmiştir (membran üreticisinin talimatlarına da bakınız).

RAPALİX PLUS ve bu tip zarların bir arada kullanılmasından (örn. acil durumlarda veya hemofiltrasyon için) başka zarlar kullanarak veya ADE inhibitörsüz tedaviye geçilerek kaçınılmalıdır.

Benzer reaksiyonlar dekstran sülfatla uygulanan düşük dansiteli lipoprotein aferezi sırasında gözlenmiştir. Bu nedenle, bu metod ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda kullanılmamalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RAPALİX PLUS tedavisi düzenli tıbbi gözetim gerektirir. Genellikle tedaviye başlanmadan önce dehidratasyon, hipovolemi veya tuz noksanlığının giderilmesi önerilir (ancak birlikte kalp yetmezliği olan hastalarda, bu aşırı volüm yüklenmesi riski göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir).

Böbrek fonksiyonunun özellikle tedavinin ilk haftalarında kontrol edilmesi önerilir. RAPALİX PLUS tedavisi serumdaki sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit ve kan glukozunun düzenli olarak izlenmesini gerektirir. Aynı zamanda potasyum tutucu diüretiklerle (örn. spironolakton) veya potasyum tuzlarıyla tedavi edilen hastalar ise çok sık kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Anafilaktoit ve muhtemel ilişkili reaksiyonlar

Çok nadir bazı hallerde RAPALİX PLUS ile tedavi sırasında anjionörotik ödeme rastlanmıştır. İstenilen ADE inhibisyonuna bağlıdır ve bu da RAPALİX PLUS tedavisinin derhal kesilmesini gerektirir; diğer ADE inhibitörleri veya benzer kombinasyon preparatları da bu tip vakalarda kesilir.

Anjionörotik ödem el ve ayaklarda, yüz, dil, boğaz veya larenks bölgesinde şişkinlikle kendini belli eder. Boğaz, dil veya larenksin anjionörotik ödemi hayati tehlikeye haiz olabilir ve acil önlemlerin alınmasını gerektirir. Daha hafif non-anjionörotik ödem de mümkündür, örn. ayak bileğinde.

Hidroklorotiyazide karşı anafilaktik reaksiyonlar (hayati tehlike yaratabilir) mümkündür. Kaşıntılı ürtiker durumunda, derhal bir doktora başvurulmalıdır.

Baş ve boyunda anjiyoödem

Yüz bölgesinde şişme, dilde kabarma veya yutma, nefes alma güçlüğü durumunda anjionörotik ödem ihtimali düşünülmelidir. Hasta bu gibi durumlarda derhal doktora başvurmalı ve bir sonraki RAPALİX PLUS dozunu almamalıdır. Dil, boğaz veya larenks anjionörotik ödemi hayatı tehdit edici olabilir, bu yüzden gereken acil tedbirlerin alınmasını gerektirir (örneğin; 1:1000'lik epinefrin solüsyonu (0.3-0.5 ml) hemen deri altına uygulanmalıdır).

Desensitizasyon esnasında anafilaktoit reaksiyonlar

Anafilaktik ve anafilaktoit reaksiyonları görülme ihtimali ve ciddiyeti (bazen hayatı tehdit edici, hızlı başlangıcı olan alerji benzeri reaksiyonlar) ADE inhibitörlerinin etkisiyle artabilir.

Desensitizasyon uygulanırken bunun göz önünde bulundurulması gerekir.

Hipotansiyon

Kan basıncında görülebilecek belirgin düşme ve olası böbrek fonksiyon bozukluğu ve hayatı tehdit eden şok ihtimalinin artmış olması sebebiyle aşağıdaki hasta grupları tedavinin başlangıcında ve aynı zamanda da gidişi sırasında dikkatle takip edilmelidir:

- ağır ve özellikle malign hipertansiyonlu hastalar,
- hipertansiyonla birlikte ağır kalp yetmezliği olan hastalar,
- sıvı veya tuz eksikliği olan veya ortaya çıkma ihtimali bulunan hastalar,
- önceden diüretik ilaçlarla tedavi görmüş hastalar,
- hemodinamikle ilişkili renal arter stenozu olan hastalar.

Hipotansif etkinin risk teşkil ettiği hastalar

İstenmeyen oranda bir kan basıncı düşmesinin belirgin bir risk teşkil edeceği hastalarda dikkatli takip gereklidir. İlk dozdan sonra ve daha sonra her doz yükseltilmesinde kan basıncında ani düşüş olmayana kadar kan basıncı ölçümü tekrar edilmelidir. Kan basıncı arzu edilemeyecek derecede düşerse, hasta sırtüstü ve ayakları havada olacak şekilde yatırılmalı, diğer tedbirler ile birlikte eksilen sıvı veya hacim replasmanı yapılmalıdır.

Vasküler stenoza bağlı perfüzyon bozuklukları

Vasküler stenoza bağlı perfüzyon bozuklukları, RAPALIX PLUS tedavisi sırasında şiddetlenebilir. Kan basıncındaki ileri derecede bir düşüşün sonucu olarak esasen koroner kalp hastalığı olan veya beyin besleyen damarların akım yavaşlatıcı daralması söz konusu olan hastalarda hayatı tehdit eder derecede kalp kası iskemisi (anjina pectoris veya miyokard enfarktüsü) veya beyin iskemisi (apopleksi, geçici iskemik atak) oluşabilir. Dehidratasyonu takiben (özellikle yaşlı hastalarda) trombotik hemokonsantrasyon oluşabilir.

Böbrek yetmezliği ve fonksiyon bozukluğu

RAPALİX PLUS tedavisi sırasında böbrek fonksiyonunda bozulma olabilir, bazı durumlarda bu hayati tehlikesi olan akut böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir, özellikle;

-renovasküler hastalığı olan hastalarda,

-böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda,

-kalp yetmezliğinin eşlik ettiği hastalarda, kan basıncında daha belirgin bir düşmeyle birlikte izole vakalarda, bu risk daha fazladır.

İzole vakalarda hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında interstisyel nefrit gelişebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri olarak, serumda kreatinin ve üre artabilir. Önceden var olan proteinüri ağırlaşabilir. Bununla beraber, özellikle diyabetik nefropatili hastalarda renal protein salgılanması da azalabilir.

Bu nedenle vasküler böbrek hastalığı, önceden mevcut böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda dikkatli kontrol gereklidir.

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastaların serumdaki potasyum miktarının daha sık izlenmesi gereklidir.

Karaciğer yetmezliği

Sıvı elektrolit dengesindeki minor değişiklikler karaciğer komasını kolaylaştırabilir. Bu yüzden tiyazid diüretikleri karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, ramipril hidroklorotiyazid kombinasyonu da aynı şekilde dikkatli bir uygulamayı gerektirir.

Diabetes Mellitus

Hidroklorotiyazid glukoz kontrolünü bozabileceği için diyabeti olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hiperlipidemi

Orta ya da şiddetli yüksek kolesterol düzeyi olan hastalarda RAPALİX PLUS dikkatle kullanılmalıdır.

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)

Hidroklorotiyazid SLE aktivasyonuna veya alevlenmesine sebep olabilir.

## Lökopeni

Lökopeni olup olmadığını gözlemek için lökosit sayılarının düzenli olarak takip edilmesi önerilir. Lökopeni kaynaklı immün yetmezlik belirtileri, trombositopeniye bağlı kanama eğiliminin gözlenmesi durumunda da kan tablosu kontrol edilmelidir.

Hayatı tehdit edici olabilen kan tablosundaki bu tip değişimler, daha çok böbrek fonksiyon bozukluğu ve eşlik eden kollajen doku hastalığı olan veya kan tablosunda değişikliğe neden olabilen diğer ilaçlarla tedavi edilen hastalarda görülür (bkz. bölüm 4.5).

## Elektrolit ve asit-baz dengesi

RAPALİX PLUS, özellikle kısıtlı tuz alımıyla birlikte, serumdaki sodyum konsantrasyonunda bir düşmeye neden olabilir. Hidroklorotiyazid hiperkalsemi kadar hipokloremi, hipomagnezemi gelişimine sebep olur. Ayrıca, RAPALİX PLUS metabolik alkaloz gelişimine veya şiddetlenmesine yardım eder. Eğer hastada hipokalemi varsa tedaviye başlamadan önce bunun düzeltilmesi gerekmektedir.

Ramipril serum potasyum konsantrasyonunda artışa, buna karşılık hidroklorotiyazid potasyum konsantrasyonunda düşmeye neden olur. Bu nedenle, RAPALİX PLUS tedavisi sırasında serum potasyum konsantrasyonunda hem bir azalma hem de bir artma görülebilir. Serum potasyum konsantrasyonundaki artışa özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya potasyum tutucu diüretikler ve potasyum tuzları birlikte verildiğinde rastlanır (bkz. bölüm 4.5).

Elektrolit dengesindeki bozukluğun genel belirtileri yorgunluk, baş ağrısı, uyuşukluk, uykulu hal, konfüzyon, apati, kas krampları, tetani, kas zayıflığı, gastrointestinal bozukluk ve aşırı susamadır. Özellikle tedavi başlangıcında sıvı atılımında geçici artış görülebilir. Bu hidroklorotiyazid'in diüretik etkisinin ve kardiyak rekompansasyonun işareti olabilir. Sıvı atılımının artması halinde bilhassa yaşlı hastalarda hemokonsantrasyon veya özellikle şiddetli vakalarda tromboz görülebilir.



### **Fetal/neonatal morbidite ve mortalite**

**Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde ramipril alınması fetal böbrek hasarına, yüz ve kafa kemiklerinde anomalilere yol açabilir. Fötuste potansiyel *in utero* hipotansiyon riski oluşur. Yenidoğanlarda düşük doğum tartısı, böbrek kanlanmasında azalma ve anüri gözlenmiştir. Annede bildirilen oligohidramniyoz muhtemelen azalmış böbrek fonksiyonuyla ilişkilidir.**

**Gebenin elektrolit dengesinin bozulmasından dolayı hidroklorotiyazid'in fötüsü etkilemesi mümkündür.**

**Gebelik tespit edildiğinde ramipril hidroklorotiyazid kombinasyonu tedavisi en kısa sürede kesilmelidir.**

Cerrahi girişim /Anestezi

Cerrahi müdahale öncesinde hidroklorotiyazid verilirse hastanın kan hacmi düşebilir ve anestezi sırasında kan basıncı değişken seyredebilir. İlacın etkisi, her gün düzenli kullanıldığında azalabilir.

Yeterli kan basıncına ve sıvı dengesine ulaşıldığında, RAPALİX PLUS tedavisine genellikle devam edilebilir.

Laktoz intoleransı

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

Sodyum

Her bir RAPALİX PLUS 2.5 mg/12.5 mg Tablet 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (2.0 mg sodyum stearil fumarat ve 2.0 mg kroskarmeloz sodyum) içermektedir. Herhangi bir olumsuz etki gözlenmez.

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

Birlikte kullanımları sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Antihipertansif ajanlar ve antihipertansif etkili diğer ilaçlar

Antihipertansif ajanlar ve antihipertansif etkili diğer ilaçları (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezipler), RAPALİX PLUS ile birlikte kullanırken antihipertansif etkinin potansiyalize olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Furosemid ve diğer kıvrım diüretikleri hidroklorotiyazidin etkisini artırabilirler. Beta blokerler tip 2 diyabetli hastalarda, tiazidlerin hiperglisemik etkisini artırabilirler.

#### Digitalis preparatları

Elektrolit konsantrasyonundaki değişmelerin (örn.hipokalemi, hipomagnezemi) bir sonucu olarak digitalis toksisitesinde olası artış meydana gelebilir.

#### Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Ağrı ve enflamasyonun kontrolünde kullanılan geleneksel ilaçlarla tedavi sırasında (asetilsalisilik asit ve indometazin gibi), akut böbrek yetmezliği gelişebileceği gibi, RAPALİX PLUS'ın antihipertansif etkisinde olası azalma yapabilirler. NSAİİ'lerin kullanılması bazı hastalarda; kıvrım, potasyum tutucu ve tiyazid diüretiklerin antihipertansif, diüretik ve natriüretik etkilerini azaltabilir. Akut böbrek yetmezliği riski vardır. Yüksek dozda salisilat alınmasından sonra hidroklorotiyazid, salisilatların olası merkezi sinir sistemi toksisitesini arttırabilir.

#### Antidiyabetik ajanlar

İnsülin ve sülfonilüre deriveleri gibi kan şekerini düşürücü ilaçların antidiyabetik etkilerinde olası azalma meydana gelebilir. RAPALİX PLUS antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanıldığında doz ayarlanmasına gerek olabilir.

#### Kas gevşeticiler

RAPALİX PLUS kürar tipi kas gevşeticiler ile birlikte kullanıldığında kas gevşetici etkinin kuvvetlenmesi ve daha uzun süreli olması mümkündür.

#### Diğer

Kortikosteroidler, karbenoksolon, büyük miktarlarda meyan kökü, laksatifler (uzun süreli kullanımda) ve diğer kaliüretik ajanlar potasyum ve magnezyum kaybını artırır (hipopotasemi ve hipomagnezemi riski).

Allopurinol, immünsüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, ACTH, prokainamid, sitostatikler ve kan tablosunu değiştirebilen diğer maddeler, kan tablosu değişikliği olasılığını artırır. Kortikosteroidler ve ACTH elektrolit, açığını, özellikle hipokalemiyi artırabilir.

Metildopa hemoliz gelişimine sebep olabilir.

Siklosporin ve tiyazid grubu ilaçlar gut ve renal toksisite riskini artırır.

Birlikte kullanımları önerilmeyenler

Potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, heparin

Serumdaki potasyum konsantrasyonunda yükselme olabilir (bkz. bölüm 4.4)

Pressör aminler (örn. epinefrin)

Hidroklorotiyazid, kullanımlarını engelleyecek kadar olmasa bile pressor aminlere yanıtı azaltabilir.

Lityum tuzları

Lityum tuzlarının atılmasında azalma, serumda artan lityum düzeylerine sebep olabilir ve lityumun kardiyotoksik ve nörotoksik etki riskini artırabilir. (lityum düzeyinin düzenli olarak takip edilmesi gereklidir). Lityum genellikle diüretiklerle birlikte verilmemelidir.

Enteral uygulanmış iyon değiştiriciler

Kolestiramin gibi anyonik reçinelerin varlığında hidroklorotiyazid'in absorpsiyonu bozulabilir. Kolestiramin ve kolestipol reçinelerinin tek dozları hidroklorotiyazid'e bağlanarak gastrointestinal sistemden absorpsiyonunu sırasıyla % 85 ve % 43 oranında azaltır.

Alkol, barbitüratlar ve narkotikler

Ramipril alkolün etkisini artırabilir. Tiyazid grubu diüretikler alkol, barbitüratlar ya da narkotiklerle birlikte verildiğinde ortostatik hipotansiyonu potansiyalize edebilirler.

Tuz

Diyetle yüksek miktarda tuz alımıyla antihipertansif etkide olası azalma meydana gelebilir.

Beslenme / Bitkisel İlaçlarla etkileşim

Ephedra, yohimbin, ginseng ve sarımsak preparatları ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Laboratuvar etkileşimleri

Paratiroid fonksiyon testleri

Hidroklorotiyazid böbrek kalsiyum reabsorpsiyonunu stimüle eder ve hiperkalsemiye neden olabilir. Paratiroid fonksiyon testlerini yaparken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer

Ayrıca hidroklorotiyazid serumda CPK, amonyum, amilaz, kalsiyum, klor, kolesterol, glukoz ve asit artışına sebep olurken, magnezyum, potasyum, klorür, sodyum, tiramin ve fentolamin testi ve feokromasitoma için yapılan histamin testini azaltabilir.

#### **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)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

**Gebelik dönemi**

RAPALIX PLUS ile tedaviye başlamadan önce gebelik durumu değerlendirilmelidir. ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olduğu hallerde hamilelikten kaçınılmalıdır.

Ramipril'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Hamileliğin ilk 3 ayında ADE inhibitörü ve dolayısıyla ramipril kesinlikle kullanılmamalıdır. Aksi takdirde fetüse zarar verme riski doğar. Hasta tedavi sırasında hamile kalırsa ramipril tedavisi mümkün olan en erken safhada kesilmelidir.

Hidroklorotiyazid ile yapılan iyi kontrollü ve yeterli çalışmalar bulunmamasına rağmen hidroklorotiyazid konjenital bozukluklara yol açabilir. Fetüste ve yenidoğanda hipoglisemi, hipokalemi, hiponatremi, sarılık, ve trombositopeni muhtemel komplikasyonlar olarak bildirilmiştir.

RAPALİX PLUS gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Ramipril ve hidroklorotiyazid anne sütüne geçtiğinden emziren annelerde kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde tedavi şartsa emzirilmemelidir. Tiyazidler laktasyonu engelleyebilirler.

### **Üreme Yeteneği /Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

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

RAPALİX PLUS baş dönmesi ve halsizliğe neden olabildiği için araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalı; baş dönmesi veya halsizlik durumunda araç ve makine kullanımı bırakılıp doktora müracaat edilmelidir. Hipotansiyon genellikle tedavinin başında ya da diğer ilaçlardan ramipril'e geçerken ya da alkol ile birlikte alındığında ortaya çıkar. Bu yüzden ramipril'in ilk dozundan hemen sonra ya da doz yükseltmelerini takiben hastaların araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

RAPALİX PLUS ile genellikle hafif, geçici nitelikte ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar ramipril ve hidroklorotiyazid için zaten bilinen yan etkilerdir. Hidroklorotiyazid dozunun 25 mg'a çıkması hidroklorotiyazid'e bağlı görülen yan etkileri arttırabilir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

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).

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre dizilmiştir.

### **Ramipril ile ilgili advers etkiler**

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Bilinmiyor: Bronşit sinüzit, rinit

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

Yaygın olmayan: Agranülositoz, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, pansitopeni, trombositopeni, eozinofili,

Bilinmiyor: Eritrositlerde, hemoglobin miktarında, lökositlerde azalma, antinükleer antikor (ANA) titrelerinde ve eritrosit sedimentasyon titresinde artış

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anafilaktoit reaksiyonlar, anjiyoödem (zenci ırkta ADE inhibitörlerinin sebep olduğu anjiyoödem ortaya çıkma insidansı daha yüksektir).

#### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın: Hiperkalemi

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

Bilinmiyor: İştah kaybı, kilo artışı

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon, huzursuzluk, uykusuzluk

Bilinmiyor: Anksiyete, asabilik, bastırılmış duygulanım, azalmış libido

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, vertigo

Yaygın olmayan: Konvülsiyon, amnezi, nöropati, parestezi, erektil disfonksiyon, sersemlik

Bilinmiyor: Serebrovasküler olay (riskli hastalarda şiddetli hipotansiyona sekonder olarak meydana gelebilir), konfüzyon, nevrалji, denge bozuklukları, koku almada ve tat duyusunda bozukluk, tat duyusunda tamamen kayıp, tremor, kas krampları, uyku hali

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Görme bozuklukları

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

Yaygın olmayan: İşitme kaybı

Bilinmiyor: Tinnitus

### **Kardiyak hastalıkları**

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Angina pektoris, postural hipotansiyon, bayılma, aritmi

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü (riskli hastalarda şiddetli hipotansiyona sekonder olarak meydana gelebilir), semptomatik hipotansiyon (genelde ramipril'in ilk dozunu ve doz yükseltmeyi takiben ortaya çıkmaktadır)

Bilinmiyor: Çarpıntı, taşikardi

### **Vasküler hastalıkları**

Bilinmiyor: Vaskülit

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

Çok yaygın: Gıcık tarzında kuru öksürük (özellikle geceleri ve hasta yatarken)

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Eozinofilik pnömonit, özellikle gıcık tarzında öksürüğü olanlarda bronkospazm, epistaksis

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Pankreatit, disfaji

Bilinmiyor: Karın ağrısı, midede ağrı (gastrit tarzında), diyare, gastroenterit, üst abdominal bölgede rahatsızlık, kabızlık, glossit, oral mukozada iritasyon ve inflamasyon, artan tükürük salgısı ve tat bozukluğu, hazımsızlık, anoreksi, ağız kuruluğu

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hepatit

Bilinmiyor: Hepatik yetmezliğe sebep olabilecek akut hepatit, kolestatik sarılık, hepatik enzimlerde ve serum bilirubinde artış

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

Yaygın olmayan: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, aşırı duyarlılık reaksiyonları, ürtiker, kaşıntı, döküntü, ateş, periferik ödem (örn. ayak bileğinde), onkolizis, pemfigus, pemfigoid ekzantem ve enanem, fotosensitivite,

Bilinmiyor: Azalan veya kuvvetlenen Raynaud fenomeni, ciltte ısı artışı ile birlikte kızarıklık, konjuktivit, purpura, psoriasis semptomlarında alevlenme, makulopapüler ve likenoid ekzantem, saç dökülmesi, deride ışığa karşı hipersensitivite

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı (kardiyak orijinli olmayan), miyalji

Bilinmiyor: Artrit ve eklem ağrıları

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Akut böbrek yetmezliği, kreatinin ve BUN artışı (özellikle ramipril ile birlikte diüretik kullanan hastalarda ve hafif düzeyde)

Yaygın olmayan: Proteinüri

### **Hidroklorotiyazid ile ilgili advers etkiler**

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

Yaygın olmayan: Agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni



### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (hayatı tehdit edebilen)

### **Endokrin hastalıkları**

Çok yaygın: Hipokalemi

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Serumdaki kolesterol ve trigliserid seviyesinde artış, iştah azalması

### **Kardiyak hastalıkları**

Çok yaygın: Ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon

Yaygın olmayan: Alerjik miyokardit

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

Yaygın olmayan: Respiratuvar distres, eozinofilik pnömoni

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Anoreksi, üst abdominal rahatsızlık

Yaygın olmayan: Pankreatit

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon bozukluğu

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

Çok yaygın: Fotosensitivite

Yaygın olmayan: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit, alopesi

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

RAPALİX PLUS ile doz aşımının muhtemel semptomları şiddetli hipotansiyon, şok, elektrolit bozuklukları, kalıcı diürez, böbrek yetersizliği, kardiyak aritmi, bradikardi, letarji, konfüzyon, komaya kadar varabilen bilinç kaybı, serebral konvülsiyonlar, parezi, kas güçsüzlüğü ve parolitik ileustur. İdrar akımında obstrüksiyon olan hastalarda (örn. prostatik hiperplaziden dolayı), ani diürez mesanenin fazla gerilmesi ile birlikte akut üriner retansiyona sebep olabilir.

Tedavi:

Doz aşımının tedavisine ilişkin bilgiler bulunmamaktadır. Tedavi ilacın ne zaman ve nasıl alındığına ve semptomların tipine ve şiddetine bağlı olarak düzenlenmektedir. Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Hipotansiyon da oluştuğunda destekleyici tedavi uygulanmalıdır (örn. serum fizyolojik).

Henüz emilmemiş olan ramipril'in elimine edilmesi için gerekli tıbbi önlemler alınmalıdır (gastrik lavaj, adsorbe edici maddelerin uygulanması, sodyum sülfat; mümkünse bu uygulamaların ilk 30 dakika içerisinde yapılması gerekmektedir).

Yoğun bakım koşulları altında vital fonksiyonlar ve organ fonksiyonları izlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda korunmalıdır. Hipotansiyon durumunda, volüm ve tuz açığının kapatılmasının yanı sıra katekolamin ve angiotensin II uygulamaları da dikkate alınmalıdır.

Zorlu diürez, idrar pH'ını değiştirme ve hemofiltrasyon etkinliğine ya da diyalizin ramipril ya da ramiprilat'ın eliminasyonunu artırdığına ilişkin herhangi bir deneyim elde edilmemiştir. Ancak, eğer diyaliz ya da hemofiltrasyonun uygulanması düşünülüyorsa bölüm 4.3'e bakınız.

Hidroklorotiyazid diyaliz edilebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Angiotensin dönüştürücü enzim blokeri diüretik kombinasyonu

ATC kodu: C09BA05

#### **Ramipril**

Ramipril, uzun etkili bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür. Ramipril karaciğerde aktif şekli olan ramiprilat'a dönüşen bir ön ilaçtır. Ramipril'in aktif metaboliti ramiprilat, bir dipeptidil karboksipeptidaz I (ADE, kininaz II) enzim inhibitörüdür. ADE anjiotensin I'i vazokonstriktör bir madde olan anjiotensin II'ye dönüştürür. Anjiotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını uyarır. ADE'nin inhibisyonu, vazopressör aktivitede azalmaya ve aldosteron salgılanmasında azalmaya yol açan plazma anjiotensin II düzeyinde azalmaya yol açar. Ramipril'in hipertansiyon üzerindeki etkisi en azından kısmen dokudaki ve dolaşımdaki ADE aktivitesinin inhibisyonu ve böylece doku ve plazmada anjiotensin II oluşumunun azalması sonucunda oluşmaktadır. Tek doz ramipril'in kan basıncını düşürücü etkisi 1-2 saat içerisinde başlar, maksimum etki yaklaşık 3-6 saat sonra görülür ve antihipertansif etki 24 saat devam eder.

#### **Hidroklorotiyazid**

Tiyazid grubu diüretiktir. Tiyazidler elektrolit reabsorbsiyonunun renal tübüler mekanizmasını etkiler. Distal tübülde sodyum ve beraberindeki klorür anyonunun reabsorbsiyonunu inhibe eder. Sodyum ve klorürün atılımını yaklaşık olarak aynı oranlarda direkt olarak artırır. İndirekt olarak plazma hacmini azaltırken, plazma renin aktivitesi ve aldosteron sekresyonunu artırır, üriner potasyum kaybını artırır, serum potasyumunu azaltır. Tek doz hidroklorotiyazid uygulamasıyla plazma hacmi, glomerüler filtrasyon hızı, renal plazma akışı ve ortalama arteryel kan basıncı düşer. Tiyazidlerin antihipertansif etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hidroklorotiyazid'in oral yolla alınmasından sonra diürez 2 saat içerisinde başlar, doruk etkiye 4 saatte ulaşılır ve etkisi 6-12 saat devam eder.

## **Ramipril ve Hidroklorotiyazid**

Klinik alışmalar bu iki ilacın kombine kullanımıyla oluşan antihipertansif etkinin ayrı ayrı kullanımlarından daha fazla olduğunu göstermiştir. Ramipril ve hidroklorotiyazid'in kombinasyonu ile elde edilen etki monoterapide kullanılan dozlarına göre daha düşük dozlarda kullanımlarıyla sağlanmaktadır.

### **5.2. Farmakokinetik zellikler**

#### **Genel zellikler**

##### **Ramipril**

Emilim: Oral yolla alındıktan sonra plazma doruk konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Absorbsiyon oranı en az %50-60'tır ve besinler emilimi anlamlı olarak etkilemez (% 6'lık bir azalma).

Ester gruplarının ayrılması ramipril'in, aktif diasit metaboliti olan ramiprilat'a dönüşmesine neden olur. İlacın alınmasından 2-4 saat sonra ramiprilat'ın plazma doruk konsantrasyonlarına ulaşılır.

5 mg oral ramipril aynı dozda intravenöz olarak verilen ramipril ile kıyaslandığında; ramipril ve ramiprilat'ın mutlak biyoyararlanımı sırasıyla % 28 ve % 44 olmuştur.

Dağılım: Ramipril'in serum proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %73, ramiprilat'ın ise yaklaşık olarak %56'dır.

Günde tek doz kullanımdan sonra dördüncü dozda ramiprilat'ın kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır.

Biyotransformasyon: Ramipril'in hemen hemen tamamı ramiprilat'a metabolize olur. Ramiprilat'ın ADE inhibitörü aktivitesi ramipril'in yaklaşık 6 katıdır. Ramipril ve ramiprilat'ın diketopiperazin ester, diketopiperazin asit, glukuronid türevleri ise inaktiftir.

Eliminasyon: Ramipril'in oral yolla alımından sonra ana ilacın ve metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır ve yaklaşık olarak % 40'ı feçeste bulunur. Alınan ramipril dozunun % 2'sinden azı idrarla değişmemiş ilaç olarak atılır.

Ramiprilat'ın plazma konsantrasyonları trifazik karakterde azalır. 5-10 mg ramipril'in günlük çoklu dozlarından sonra ramiprilat konsantrasyonlarının yarı ömrü 13-17 saat olmuştur.

Doğrusallık (Lineerlik)/Doğrusal Olmayan Durum: Ramiprilat'ın 24 saatlik eğri altı alan değeri (EAA) 2.5-20 mg'lık doz aralığında doz orantılıdır.

### **Hidroklorotiyazid**

Emilim: Hidroklorotiyazid'in % 60-80'i emilir, plazma doruk konsantrasyonuna 1.5-4 saat içinde ulaşılır. Plazma yarılanma ömrü 5,6 -14,8 saat arasında değişkenlik gösterir. Plazmada en az 24 saat izlenebilmektedir.

Dağılım: Plazma proteinlerine yaklaşık olarak % 60 oranında bağlanır. Plasentayı geçer, ama kan beyin bariyerini geçmez, anne sütüne salgılanır.

Eliminasyon: Hidroklorotiyazid metabolize olmaz ama hızla böbreklerden atılır. Alınan oral dozun en az % 61'i böbreklerden atılır. Tiyazidlerin terminal yarılanma ömrü 5-15 saattir ve böbrekler yoluyla atılır.

Doğrusallık (Lineerlik)/Doğrusal Olmayan Durum: İlacın plazma seviyeleri doz ile orantılıdır.

### **Ramipril ve hidroklorotiyazid**

Tek doz çalışmalarında bu iki molekülün birlikte kullanımlarının göreceli olarak farmakokinetiklerine tesiri tespit edilememiştir. Çoklu doz uygulamalarında birikime neden olması beklenmemektedir. Ramipril ve hidroklorotiyazid'in birlikte kullanımı biyoyararlanıma tesir etmez.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Kreatinin klerensi 40 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den daha az olan hastalarda ramiprilat doruk seviyeleri yaklaşık olarak iki katıdır ve çukur seviyeleri 5 katına kadar çıkabilir. Çoklu doz uygulamalarında bu grup hastalarda ramiprilat'ın EAA düzeyleri, ilacı aynı dozlarda alan renal fonksiyonu normal olan hastalara göre 3-4 kat fazladır. Böbrek fonksiyon bozukluğu

olan hastalarda ramipril, ramiprilat ve metabolitlerinin idrarla atılımı azalmıştır. Normal olgularla kıyaslandığında kreatin klerensi 40 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'den daha az olan hastalar daha yüksek doruk ve çukur ramiprilat seviyelerine sahiptir ve doruk konsantrasyonlarına biraz daha uzun zamanda ulaşılır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hepatik esterazların azalmış aktivitesi nedeniyle olsa gerek ramipril'in ramiprilat'a dönüşümünün daha yavaş olduğu görülür. Bu hastalarda plazma ramipril düzeyleri yaklaşık 3 katı artar. Bununla birlikte bu hastalarda ramiprilat'ın doruk konsantrasyonları, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda görülenden farklı değildir ve verilen dozun plazma ADE aktivitesi üzerine etkisi karaciğer fonksiyonuna bağlı olarak değişmez.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriyatrik:

Geriyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

RAPALIX PLUS ile uzun dönem güvenlik çalışmaları yapılmamıştır.

Fareler, tavşanlar ve maymunlarda yapılan reproduktif toksikolojik çalışmalarda herhangi bir teratojenik özelliğe rastlanmamıştır. Ne dişi farelerde ne de erkek farelerde fertilitede bozukluk olmamıştır. Fetal ve emzirme dönemindeki yavru farelere günde 50 mg/kg ya da daha yüksek dozda ramipril verildiğinde, ramipril bu farelerde irreversibl böbrek hasarına (renal pelvis dilatasyonu) neden olmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Laktoz monohidrat  
Kısmen prejelatinize mısır nişastası (starch 1500)  
Kalsiyum karbonat  
Kroskarmeloz sodyum  
Sodyum stearyl fumarat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

18 ay

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

25 °C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

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

30 tabletlik PVC/PE/PVdC/Al folyo blister ambalaj

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Turgut İlaçları A.Ş.  
Feriköy Fırın Sokak No: 61  
34381 Şişli/İSTANBUL  
Tel: (212) 232 42 04  
Faks: (212) 232 42 91

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

224/41

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

İlk ruhsat tarihi : 15.04.2010

Ruhsat yenileme tarihi : -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**