

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELİX 10 mg / 12.5 mg PLUS Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Ramipril	10mg
Hidroklorotiyazid	12.5mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Turuncu 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 (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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).

Genel doz: Günlük alınan 1 adet DELİX 10 mg/12.5 mg PLUS tablettir.

Maksimum günlük doz: Günlük alınan 10 mg ramipril 25 mg hidroklorotiyazid.

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 ile (yaklaşık 1/2 bardak su) ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliği:

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

Orta derecede böbrek yetmezliği:

1.73 m^2 vücut yüzey alanı için 30-60 ml/dk kreatinin klerensli, böbrek yetmezliği vakalarında tedaviye sadece günde 1.25 mg ramipril ile başlanır. Kademeli olarak ramipril dozu artırıldıktan sonra, kombinasyon tedavisine günde 2.5 mg ramipril / 12.5 mg hidroklorotiazid dozu ile başlanır.

İzin verilen maksimum günlük doz, 5 mg ramipril/25 mg hidroklorotiazittir. 10 mg/12.5 mg ve 10 mg/25 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 mg ramipril olmalıdır. 5 mg/25 mg, 10 mg/12.5 mg ve 10 mg/25 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 fonksiyonun değerlendirilmesi 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 mg) başlatılması önerilir. Sonradan 2.5 mg ramipril / 12.5 mg hidroklorotiazidten daha yüksek olmayan başlangıç günlük dozuna geçiş yapılması tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DELİX PLUS aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ramipril, herhangi bir anjiyotensin dönüştürücü enzim(ADE) inhibitörü, hidroklorotiazid, diğer tiazid diüretikleri, sülfonamidler veya tablet bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Anjiyoödem hikayesi bulunan hastalarda
- Kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altındaki şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve diyaliz uygulanamayan 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

- Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Diyabetik nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin II reseptör antagonisti (AIIRA) ile birlikte kullanım
- Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde
- Emziren anneler
- Hipotansif durumda olan hastalar

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

DELIX PLUS ile tedavi, devamlı tıbbi gözetim gerektirir.

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

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

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

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

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).

DELIX 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 m²) kullanımı ile ilgili yeterli deneyim kazanılamamıştır.

- *Hipertansiyon açısından özellikle risk altında olan hastalar*

- *Hiper-stimüle renin anjiyotensin sistemli hastalar*

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

artırımlarına, kan basıncında daha fazla akut düşüş olmayacağı anlaşılan kadar, sıkı kan basıncı takibi eşlik etmelidir.

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

- Şiddetli ve özellikle habis hipertansiyonu olan hastalarda. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Eşlik eden (özellikle ağır) kalp yetmezliği olan hastalarda. Eğer kalp yetmezliği şiddetliyse, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Sol ventrikül içeri ya da dışarı akımında hemodinamik açıdan anlamlı engel olan hastalarda (örn. aort ya da mitral kapakçık stenozu). Diüretik tedavinin kesilmesi gerekebilir. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Hemodinamik açıdan anlamlı renal arter stenozu olan hastalarda. Tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir. Diüretik tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Aşağıda, 'Renal fonksiyonun izlenmesi' başlığı altında bulunan açıklamalara bakınız.
- Önceden diüretik tedavisi görmüş hastalarda. Diüretik kullanımının kesilmesinin ya da dozun düşürülmesinin mümkün olmadığı durumlarda, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Sıvı ya da tuz kaybı olan ya da olabilecek hastalarda (yetersiz sıvı ya da tuz alımı sonucunda, ya da tuz ve sıvı yenilenmesinin yetersiz olduğu durumların örn. ishal, kusma ya da aşırı terleme sonucunda).
- Karaciğer sirozu ve/veya asidi olan hastalarda
- Önemli bir operasyon geçiren hastalarda ve hipotansiyon oluşturan ajanlarla anestezi sırasında

Genellikle, su kaybı, hipovolemi ya da tuz kaybının, tedaviye başlamadan önce düzeltilmesi tavsiye edilir (bununla birlikte, kalp yetmezliği olan hastalarda, bu tür düzeltici işlemler aşırı hacim yüklemesi riskine karşı dikkatlice tartışılmalıdır). 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+hidroklorotiyazid kombinasyonu primer hiperaldosteronizmde tercih edilen bir tedavi değildir. Ramipril+hidroklorotiyazid kombinasyonunun primer hiperaldosteronizmi olan bir hastada kullanılması halinde, plazma potasyum düzeylerinin dikkatli takibi gerekir.

• Yaşlı hastalar

Bazı yaşlı hastalar özel olarak ADE inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.2)..

- *Karaciğer hastalığı olan hastalar*

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

Böbrek fonksiyonunun izlenmesi

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

- Kalp yetmezliği.
- Hemodinamik olarak ilgili unilateral renal arter stenozu olan hastalar da dahil olmak üzere, renovasküler hastalığı olan hastalar. İlk gruptaki hastalarda, serum 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. Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler, sıvı veya elektrolit dengesizliğine neden olabilirler (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz). Tiyazid diüretiklerin kullanımına bağlı olarak hipokalemi gelişebilmekle beraber, ramiprille eşzamanlı tedavi diüretiklerin neden olduğu hipokalemiyi azaltabilir. Hipokalemi riski karaciğer sirozu olan, diürezin hızlı olduğu, elektrolit alımı yetersiz ve eşzamanlı olarak kortikosteroidler veya ACTH ile tedavi edilen hastalarda daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.5). İlk plazma potasyum düzeyi tayini, tedaviye başladıktan sonra bir hafta içinde yapılmalıdır. Düşük potasyum düzeylerinin saptanması halinde, gereken düzeltme yapılmalıdır.

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

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

Hiperkalemi

DELİX 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

Hidroklorotiyazid 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

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

Anjiyoödem

- Baş, Boyun ve Ekstremiteler:

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

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, larenks ya da gırtlak anjiyoödemini bildirilmiştir. Ölüm riski olan anjiyonörotik ödemin acil tedavisi, EKG ve kan basıncı izlenmesi eşliğinde acil epinefrin uygulamasını (subkutan ya da yavaş intravenöz enjeksiyon) içerir. Hastanın, hastaneye yatırılarak en az 12-24 saat gözlenmesi ve ancak semptomların tam olarak çözülmesi halinde hastaneden çıkarılması tavsiye edilir.

İntestinal

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

Akut Miyopi ve İkincil Kapalı Açılı Glokom:

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

Desensitizasyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar

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

Nötropeni/agranülositoz

Nadiren nötropeni/agranülositoz gözlenmiş, kemik iliği depresyonu da bildirilmiştir. Olası bir lökopeninin tespitine olanak tanımak için beyaz kan hücre sayımının takibi tavsiye edilmektedir. Tedavinin başlangıç evresinde ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte 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 anjiyoödemine 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. Tiyazid tedavisi sırasında gizli diyabet, aşık hale gelebilir.

Tiyazid diüretiklerle tedaviye bağlı olarak kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlar olabilir. Tiyazid 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 astım hikayesi olan veya olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) alevlenmesi veya aktivasyonu 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.

Aliskiren:

ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Tavsiye edilmeyen etkileşimler:

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

Potasyum tuzları, heparin, potasyum tutucu diüretikler ve plazma potasyum düzeyini artıran diğer etkin maddeler (Anjiyotensin II antagonistlerin, trimetoprim, takrolimus, siklosporin) ile birlikte verildiğinde serumdaki potasyum konsantrasyonunda bir artış mümkündür. Potasyum içeren diüretiklerle (örn. spironolakton) ya da potasyum tuzlarıyla birlikte tedavi, serum potasyumunun sıkı takibini gerektirir.

Kullanım önlemleri:

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

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

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

Lityum tuzları: ADE inhibitörleri lityum atılımını azaltabilir. Bu durum serumdaki lityum düzeylerinin artmasına ve lityuma bağlı toksisitenin artmasına yol açabilir. Bu nedenle lityum düzeyleri izlenmelidir. Ramipril+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-inflamatuvar 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: Hidroklorotiyazidle eşzamanlı uygulanmaları halinde serum kalsiyum düzeylerinde artış beklenir; bu nedenle serum kalsiyum düzeyinin yakından takip edilmesi gereklidir.

Karbamazepin: Hidroklorotiyazidle aditif etkiye bağlı olarak hiponatremi riski.

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

Penisilin: Hidroklorotiyazid distal tubulustan atılır ve penisilin atılımını azaltabilir.

Kinin: Hidroklorotiyazid kinin atılımını azaltabilir.

Heparin: Serum potasyum konsantrasyonu artabilir.

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

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:

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. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince uygun ve etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır. Kontrasepsiyon yöntemlerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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

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

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

İkinci ve üçüncü trimestirde ADE inhibitörü/ Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti (AIIRA) tedavisinin insanda fetotoksosite (renal fonksiyonda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimestirinde ADE inhibitörü maruziyetinde renal fonksiyon ve kafatasının ultrasonografik kontrolü önerilir. Anneleri ADE inhibitörü kullanmış yenidoğanlar hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

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

Laktasyon dönemi

Ramipril tedavisi emzirme sırasında gerekliyse, bebeği az miktarda anne sütüne geçen ramiprilden ve hidroklotiazidden 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

Ramipril + hidroklorotiazidin güvenlik profili hipotansiyon ve/veya artan diürez sonucu sıvı azalmasına bağlı advers reaksiyonları içerir. Ramipril etkin maddesi sürekli kuru öksürüğe yol açabilirken hidroklorotiazid etkin maddesi glukoz, lipid ve ürik asit metabolizmasında bozulmaya yol açabilir. İki etkin madde plazma potasyum düzeyi üzerinde ters etkiye sahiptir. Ciddi advers reaksiyonlar anjiyoödem ya da anafilaktik reaksiyon, renal ya da hepatik yetmezlik, pankreatit, ciddi deri reaksiyonları ve nötropeni/agranülositozu içerir.

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki kural kullanılarak tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ 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
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>		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
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları</i>				Ramiprile veya hidroklorotiazide karşı anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar, antinükleer antikor artışı (ADE inhibisyonunda böcek zehrine karşı ciddi anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar da artmaktadır)
<i>Endokrin hastalıklar</i>				Uygunsuz antidiüretik hormon salıverilmesi sendromu (SIADH)
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i>	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
<i>Psikiyatrik hastalıklar</i>		Depresif duygudurum, apati, anksiyete, sinirlilik, somnolans dâhil olmak üzere uyku bozuklukları (sersemlik, uyku hali)		Konfüzyonel durum, huzursuzluk, dikkat bozuklukları (konsantrasyon sorunları)
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	Baş ağrısı, baş dönmesi	Vertigo, parestezi, tremor, denge bozukluğu, yanma hissi, disgözi (tat bozuklukları), agözi (tat alma duyusu kaybı)		İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil olmak üzere serebral iskemi, psikomotor becerilerde bozukluk (reaksiyonların bozulması), parozmi (koku bozuklukları)
<i>Göz hastalıkları</i>		Bulanık görme dahil olmak üzere görme		Ksantopsi, hidroklorotiazide bağlı olarak lakrimasyonun

		bozuklukları, konjunktivit		azalması ve akut açık açılı glokom
<i>Kulak ve iç kulak hastalıkları</i>		Kulak çınlaması		İşitme bozukluğu
<i>Kardiyak hastalıklar</i>		Angina pectoris dahil olmak üzere miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, palpitasyonlar, periferik ödem		Miyokard infarktüsü
<i>Vasküler hastalıklar</i>		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
<i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</i>	Prodüktif olmayan, gıcık yapan öksürük, bronşit	Sinüzit, dispne, burun tıkanıklığı		Astımın şiddetlenmesi dahil olmak üzere bronkospazm Alerjik alveolit (pnömonit), hidroklorotiazide bağlı kardiyojenik olmayan pulmoner ödem
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>		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 (ADE inhibitörleri ile, fatal sonuç veren olgular çok istisnai olarak bildirilmiştir), pankreas enzimlerinde artış, ince bağırsakta anjiyoödem Hidroklorotiazide bağlı sialoadenit
<i>Hepatobiliyer hastalıklar</i>		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
<i>Deri ve derialtı dokusu hastalıkları</i>		Anjiyoödem: çok istisnai olarak, anjiyoödemden		Toksik epidermal nekroliz, Stevens- Johnson sendromu,

		kaynaklanan hava yolu tıkanıklığı fatal sonuç verebilmektedir; psöriaziform dermatit, hiperhidroz (terleme), özellikle makülopapüller döküntü, kaşıntı, alopesi		eritema multiforme, pemfigus, psöriazisin şiddetlenmesi, eksfoliyatif dermatit, fotosensitivite reaksiyonu, onikoliz, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, ürtiker Hidroklorotiazide bağlı sistemik lupus eritematoz
<i>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</i>		Miyalji		Artralji, kas spazmları (kas krampları) Hidroklorotiazide bağlı kas zayıflığı, kas-iskelet sertliği, tetani
<i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</i>		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
<i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</i>		Geçici erektil impotans		Libido azalması, jinekomasti
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>	Bitkinlik (yorgunluk), asteni (zayıflık)	Göğüs ağrısı, pireksi (ateş)		

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

Tedavi: Aşırı doz alımında tedavi semptomatik ve destekleyicidir. mide lavajı, adsorbanların uygulanması, sodyum sülfat ile (mümkünse ilk 30 dakika içinde) gibi primer detoksifikasyon düşünülmelidir. Hipotansiyon durumunda, sıvı ve tuz verilmesine ek olarak, α_1 -adrenerjik agonistlerin (örn: norepinefrin, dopamin) ve bazı nadir araştırma laboratuvarlarında mevcut olan anjiyotensin II 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:

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

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

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

ADE inhibitörleri düşük renin hipertansiyonu olan hastalarda bile etkilidir. ADE inhibitörü monoterapisine ortalama yanıt 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 anjiyotensin II'ye yanıtta bir azalma.

Farmakodinamik özellikler

Ramipril:

Ramiprilin uygulanması periferik arteriyel dirençte belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. Genel olarak, renal plazma akımında ve glomerüler filtrasyon hızında önemli bir değişiklik yoktur.

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

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

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

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

Hidroklorotiazid:

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

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

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

Klinik etkililik ve güvenilirlik

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-ayarlama çalışmasıdır.

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 diyastolik 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 ≤ 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 kesinlik 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.

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
	%	%		
Bütün hastalar	n=4,645	N=4,652		
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

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Ramipril:

Emilim:

Ramipril oral uygulamadan sonra hızla emilir; ramiprilin plazma konsantrasyonu pik değerine bir saat içinde ulaşılır.

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:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Metabolitler esas olarak renal yol ile atılır.

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

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

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

Renal yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

Ramiprilatın renal atılımı renal fonksiyonu bozuk hastalarda azalır ve renal ramiprilat klerensi kreatinin klerensi ile orantılıdır. Bu durum renal fonksiyonu normal olan kişilere göre daha yavaş atılan ramiprilat plazma konsantrasyonunun yükselmesine yol açar.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

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

Hidroklorotiazid:

Emilim:

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

Dağılım:

Hidroklorotiazidin yaklaşık %40'ı plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiazidin karaciğer metabolizması ihmal edilir düzeydedir.

Eliminasyon:

Hidroklorotiazid neredeyse tamamen (%95'in üzerinde) böbrek yoluyla değişmemiş olarak atılmaktadır. Oral uygulanan tek dozdan sonra, %50-70'i 24 saat içinde atılmaktadır. Eliminasyon yarılanma ömrü 5 - 6 saattir.

Renal yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

Hidroklorotiazidin renal atılımı renal fonksiyonu bozuk hastalarda azalır ve renal hidroklorotiazid klerensi kreatinin klerensi ile orantılıdır. Bu durum renal fonksiyonu normal olan kişilere göre daha yavaş atılan hidroklorotiazid plazma konsantrasyonunun yükselmesine yol açar.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.2).

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

Ramipril + Hidroklorotiazid:

Ramipril ve hidroklorotiazidin birlikte uygulanması biyoyararlanımlarını etkilemez. Kombinasyon ürününün bileşenleri içeren ürünlerle biyoeşdeğer olduğu düşünülebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropilmetilselüloz
Mikrokristalize selüloz
Prejelatinize mısır nişastası
Kırmızı demir oksit
Sarı 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 Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 Levent 34394
Şişli - İstanbul
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

244/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 06.09.2012
Ruhsat Yenileme Tarihi: -

10. KÜB'ÜNYENİLENME TARİHİ

-