

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİLACE PLUS 20 mg/12,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

20 mg lisinopriyle eşdeğer 21,8 mg lisinopril dihidrat ve 12,5 mg hidroklorotiyazid içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, homojen tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Esansiyel hipertansiyon

Normal doz günde bir defa alınan tek tablettir. Günde bir defa alınan tüm ilaçlarda olduğu gibi, RİLACE PLUS her gün yaklaşık olarak aynı zamanda alınmalıdır.

Genel olarak, 2 ila 4 hafta içinde bu dozla istenen etkiye ulaşılamazsa doz, günde bir defa 2 tablet olmak üzere arttırılabilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Tiyazidler böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanmak için uygun diüretikler olmayabilir ve kreatinin klerensi değerlerinin 30 mL/dk veya daha düşük olduğu durumlarda (yani, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği) etkili değildir.

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

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

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

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Lisinopriile, bileşiminde bulunan yardımcı maddelere veya diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde,
- Hidroklorotiyazid veya diğer sülfonamid türevi ilaçlara karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde,
- ADEİ ile tedavi sırasında anjiyo-ödem görülmüş hastalarda,
- Herediter ya da idiyopatik anjiyo-ödemi olan hastalarda,
- Anürisi olan hastalarda,
- Renal arter stenozu olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi <30 mL/dk.),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Gebelikte kontrendikedir
- RİLACE PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5. ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon

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

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

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

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

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

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

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiopati

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

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

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu

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

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

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

ADE inhibitörleri kullanan bilateral böbrek arter stenozu veya soliter böbreğe giden arterin stenozu olan bazı hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde tedavinin kesilmesiyle düzelebilen yükselmeler görülmüştür. Bu özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda muhtemeldir. Eğer renovasküler hipertansiyon da mevcutsa şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski yüksektir. Bu hastalarda tedaviye, yakın tıbbi gözetim altında düşük dozlarda ve dikkatli doz titrasyonu ile başlanmalıdır. Diüretikler ile tedavi yukarıdaki duruma

katkı yapan bir faktör olabileceğinden, RİLACE PLUS tedavisinin ilk birkaç haftasında böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

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

Önceki diüretik tedavisi

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

Renal transplantasyon

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

Hemodiyalizdeki hastalardaki anafilaktoid reaksiyonlar

Böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda RİLACE PLUS kullanılmamalıdır.

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

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) afereziyle alakalı anafilaktoid reaksiyonlar

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

Hepatik hastalıklar

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

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

Ameliyat/Anestezi

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

Metabolik ve endokrin etkileri

ADE inhibitörleri ve tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin dahil, antidiyabetik

ajanlar için doz ayarlanması gerekli olabilir.

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

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

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

Elektrolit dengesizliği

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

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

Hiperkalemi

Lisinopril de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum düzeylerinde artışlar gözlenmiştir.

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

Diyabetik hastalar

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

Hipersensitivite/Anjiyoödem

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

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

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

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

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

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

Desensitizasyon

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

Nötropeni/agranülositoz

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

İrk

ADE inhibitörleri siyah ırktan hastalarda beyaz hastalara göre daha yüksek oranda anjiyoödem neden olur.

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

Öksürük

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

Lityum

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

Anti-doping testi

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

Gebelik

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

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Bu tıbbi ürün, her tablette 40 mg mannitol ihtiva eder; hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antihipertansif ajanlar

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

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

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

Anjiyoödem riskini arttırabilen ilaçlar

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

Lityum

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

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

Tiyazid diüretiklerinin potasyum kaybına yol açan etkisi, genellikle lisinoprilin potasyum tutucu etkisi ile azaltılır. Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu ajanlar veya potasyum içeren tuzlar, özellikle böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda ya da diabetes mellitus hastalarında serum potasyum düzeylerini önemli ölçüde yükseltebilir.

Eğer RİLACE PLUS ve bu ajanlardan herhangi birisinin birlikte kullanılması mutlaka gerekli ise, dikkatli kullanılmalı ve hastanın serum potasyum düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir.

Torsades de pointes-tetikleyici tıbbi ürünler

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

Trisiklik antidepressanlar/ antipsikotikler /anestezikler

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

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

NSAİİ'nin kronik uygulanması (selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit > 3 g/gün ve non-selektif NSAİİ) ADE inhibitörleri ve tiyazid diüretiklerin antihipertansif ve diüretik etkisini azaltabilir. NSAİİ ve ADE inhibitörleri serum potasyumunda artış üzerine additif etkileşme gösterir ve böbrek işlevinin bozulmasıyla sonuçlanabilir. Bu etki normalde geri dönüşümlüdür. Ender olarak, özellikle yaşlı ve dehidrate olanlar gibi böbrek işlevinin bozulduğu hastalarda, akut böbrek yetmezliği görülebilir.

Altın

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

Sempatomimetikler

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerin antihipertansif etkisini azaltabilir.

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

Antidiyabetikler

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

Diazoksidin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından arttırılabilir.

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

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

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

Kalsiyum tuzları

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

Kalp glikozitleri

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

Kolestiramin ve kolestipol

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

Depolarizan olmayan kas gevşeticileri

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

Trimetoprim

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

Sotalol

Tiyazidin tetiklediği hipokalemi, sotalolun tetiklediği aritmi riskini arttırabilir.

Allopurinol

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

Siklosporin

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

Lovastatin

ADE inhibitörleri ve lovastatinin birlikte uygulanması hiperkalemi riskini arttırır.

Sitostatikler, immüsupresanlar, prokainamid

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

Ko-trimoksazol (trimetoprim / sülfametoksazol)

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

ADE inhibitörleri

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

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

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

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

Hidroklorotiyazid

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

Hidroklorotiyazid plasentaya geçer. Hidroklorotiyazid aksiyonunun farmakolojik mekanizmasına dayanarak, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanım fetoplental perfüzyonla

uyuşabilir ve sarılık, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere yol açabilir.

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

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

Laktasyon dönemi

ADE inhibitörleri

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

Hidroklorotiyazid:

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

Üreme yeteneđi /Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

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

Lisinopril:**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma.

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Duygulanım değişiklikleri, depresif semptomlar.

Seyrek: Mental konfüzyon.

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hissi, baş ağrısı, senkop.

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

Seyrek: Koku duyusunda değişiklik.

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyonu da içeren ortostatik etkiler

Yaygın olmayan: Raynaud sendromu

Bilinmiyor: Yüz kızarması (flushing)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük (Bkz. Bölüm 4.4).

Yaygın olmayan: Rinit

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma.

Yaygın olmayan: Bulantı, karın ağrısı ve hazımsızlık

Seyrek: Ağız kuruluğu.

Çok seyrek: Pankreatit, intestinal anjiyoödem.

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyinde yükselme.

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı.

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek disfonksiyonu.

Seyrek: Üremi, akut böbrek yetmezliği.

Çok seyrek: Oligüri/anüri.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İktidarsızlık.

Seyrek: Jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk.

Araştırmalar

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

Seyrek: Hiponatremi.

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

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

Hidroklorotiyazid (sıklıklar bilinmemektedir):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Sialadenit.

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

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

Seçilen yan etkilerin tanımı

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Huzursuzluk, depresyon, uyku bozukluğu.

Sinir sistemi hastalıkları

İştah kaybı, parestezi, sersemlik hissi.

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Vertigo.

Kardiyak hastalıklar

Postural hipotansiyon.

Vasküler hastalıklar

Nekrotizan anjitis (vaskülit, kütanöz vaskülit).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Solunum sıkıntısı (pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrik irritasyon, diyare, konstipasyon, pankreatit.

Hepatobiliyer hastalıklar

Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Kas spazmı, kas güçsüzlüğü.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Böbrek disfonksiyonu, interstisyel nefrit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Ateş, güçsüzlük.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri 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

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

Hidroklorotiyazid doz aşımının ilave semptomları şunlardır; artmış diürez, bilincin baskılanması (koma dahil), konvülsiyonlar, parezi, kardiyak aritmiler ve böbrek yetmezliği.

Eğer birlikte dijital de uygulanmışsa, hipokalemi kardiyak aritmileri arttırabilir.

Tedavi

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

Bradikardi veya geniş vagal reaksiyonlar atropin verilerek tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lisinopril ve diüretikler

ATC kodu: C09BA03

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

Lisinopril

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik etkiler

Lisinoprilin kan basıncını, öncelikle renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu mekanizmasıyla düşürdüğü düşünülmekteyse de, lisinopril düşük-renin hipertansiyonlu hastalarda bile antihipertansiftir. ADE, bradikinini degradasyona uğratan bir enzim olan kininaz

II ile özdeşdir. Kuvvetli bir vazodilatör peptid olan bradikininin artan düzeylerinin, lisinoprilin terapötik etkilerinde bir rol oynayıp oynamadığı açıklığa kavuşturulması gereken bir konudur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS)-etkili ilaçlar

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-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 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler 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 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik etkiler

Tiyazidler genellikle normal kan basıncını etkilemez.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımını ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI):

1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

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

Lisinopril

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Lisinopril metabolize olmamaktadır.

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

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

| Böbrek fonksiyonu Kreatinin klerensi ile ölçülmüş | n | Cmaks (ng/mL) | Tmaks (saat) | EAA (0-24 saat) (ng/saat/mL) | t_{1/2} (saat) |
|--|----------|--------------------------|-------------------------|---|-----------------------------------|
| >80 mL/dk | 6 | 40,3 | 6 | 492+/-172 | 6,0+/-1,1 |
| 30-80 mL/dk | 6 | 36,6 | 8 | 555+/-364 | 11,8+/-1,9 |
| 5-30 mL/dk | 6 | 106,7 | 8 | 2228+/-938 | 19,5+/-5,2 |

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

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

Kalp yetmezliği

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

Yaşlılar

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

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Oral yolla alındığında süratle emilir ve diüretik etkisi 2 saat içinde başlar, yaklaşık 4 saatte pik yapar.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol DC 400
Dikalsiyum fosfat anhidrat coarse white powder
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen hiçbir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tablet içeren, PVDC/Al blister ve karton kutu 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

Adı : SANovel İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel No : (212) 362 18 00
Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

182/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

03.06.1997/ 03.06.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ