

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 lisinopril dihidrat ve 12.5 mg hidroklorotiyazid içerir.

Yardımcı maddeler için bakınız 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

RİLACE PLUS, beyaz renkli, yuvarlak, homojen tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RİLACE PLUS, kombine tedavi gerektiren hastalarda esansiyel hipertansiyonun tedavisi için endikedir.

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.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

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 atenolölün kullanıldığı monoterapiler kadar etkilidir. Klinik çalışmalarda, yaşın lisinoprilin tolerabilitesine etkisi olmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

RİLACE PLUS anürisi olan hastalarda kontrendikedir.

RİLACE PLUS formülündeki maddelerden herhangi birine hipersensitivitesi olanlarda, geçmişinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü tedavisi sırasında bu tedavi ile bağlantılı anjiyoödem geçirmiş olan hastalarda, kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem hastalarında kontrendikedir.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

RİLACE PLUS sulfonamid türevi diğer ilaçlara hassasiyeti olanlarda kullanılmamalıdır.

RİLACE PLUS hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon ve elektrolit/sıvı dengesizliği

Bütün antihipertansif terapilerde olduğu gibi, bazı hastalarda semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu olay komplikasyonsuz hipertansif hastalarda nadiren görülmüştür. Ancak, sıvı ve elektrolit dengesizliğinde (örneğin volüm azalması, hiponatremi, hipokloremik alkaloz, önceki diüretik tedavisi ile ilgili hipomagnezemi veya hipokalemi, tuz kısıtlama diyeti, diyaliz veya birlikte görülen diyare veya kusma) görülme olasılığı daha yüksektir. Bu durumdaki hastalarda, belirli aralıklarla, serum elektrolitlerinin tayini yapılmalıdır.

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

İskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda bu ilaçla tedavi sırasında özel dikkat gösterilmelidir. Çünkü, kan basıncındaki aşırı düşme, miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olaya neden olabilir.

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.

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

Ameliyat/anestezi

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

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.

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 dozlarla 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.

Hepatik hastalıklar

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

Hipersensitivite/Anjiyoödem

Lisinopril/Hidroklorotiyazid 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).

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.

Metabolik ve endokrin etkileri

Tiyazid tedavisi glikoz toleransını bozabilir. İnsülin dahil, antidiyabetik ajanlar için doz ayarlanması gerekli olabilir.

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 asiti artırabilir ve böylece hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltabilir.

Desensitizasyon

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

Hemodiyalizdeki hastalar

Böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda RİLACE PLUS kullanılmamalıdır.

Bazı hemodializ 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 anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda farklı tipte bir diyaliz membranı veya farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanılması önerilir.

İrk

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

Öksürük

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı;

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARD'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.71 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 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.

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.

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.

Antihipertansif ajanlar:

Diğer antihipertansif ajanlar ile kombine edildiğinde, kan basıncında additif düşme meydana gelebilir.

Aliskiren:

ARB veya ACE 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).

Diğer ajanlar:

İndometazin, birlikte uygulandığında, hidroklorotiyazid ve lisinoprilin antihipertansif etkililiğini azaltabilir. Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAII) ile tedavi edilen ve böbrek fonksiyonu bozukluğu olan bazı hastalara lisinopril uygulanması, böbrek fonksiyonunu daha da bozabilir.

Tiyazidler tubokurarine cevabı artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi 'D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RİLACE PLUS gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz bölüm 4.3). Gebeliğin ilk trimesterinde RİLACE PLUS kullanılması tavsiye edilmez. Gebelik anlaşıldığında, mümkün olan en kısa zamanda lisinopril kullanımı bırakılmalıdır.

Gebelik dönemi

ADE inhibitörleri, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde uygulandığında fetus ve yeni doğanda morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu dönem içinde ADE inhibitörlerinin kullanılması yeni doğanda hipotansiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve/veya kafatası hipoplazisi dahil, fetal ve neonatal hasarlarla ilgili bulunmuştur. Muhtemelen fetusta renal fonksiyonların azaldığını gösteren maternal oligohidramniyoza bağlı olarak meydana gelmiştir. Bu durum, fötal kol-bacak kontraktürleri, kraniyofasiyal deformasyonlar ve hipoplastik akciğer gelişimine neden olabilir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde RİLACE PLUS maruziyeti söz konusu olduğunda, intraamniyotik ortamın değerlendirilmesi için seri olarak ultrason muayenesi yapılmalıdır. Bununla birlikte hasta ve doktorlar, oligohidramniyozun fetuste sürekli ve geri dönüşsüz hasar oluşuncaya kadar fark edilmeyebileceğini bilmelidir. İnfantlar, hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından gözlenmelidir. Plasentayı geçen lisinopril, bazı klinik yararlar sağlanarak neonatal dolaşımdan peritoneal diyaliz ile uzaklaştırılmıştır. Teorik olarak değişim transfüzyonu ile uzaklaştırılabileceği düşünülmektedir.

Embriyo ve fetusta görülen bu advers etkiler, ilk trimesterde kullanılan intra-uterin ADE inhibitör maruziyeti ile ilişkili görünmemektedir. Retrospektif bir epidemiyolojik çalışma, gebeliğin ilk trimesterinde bir ADE inhibitörüne maternal maruziyetin, özellikle kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemine ait malformasyon riskinde artışa yol açabileceğini düşündürmektedir. Eğer gebeliğin ilk trimesterinde lisinopril kullanılırsa, hasta fetuse olan potansiyel tehlikeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Diüretiklerin, sağlıklı gebe kadınlarda rutin kullanımı önerilmez. Çünkü anne ve fetüsün fetal veya neonatal sarılık, trombositopeni ve muhtemelen yetişkinlerde ortaya çıkan diğer advers reaksiyonlar dahil, gereksiz tehlikelere maruz kalmasına neden olur.

Hidroklorotiyazid de plasentaya geçer ve neonatal kan dolaşımından uzaklaştırılması ile ilgili hiç bir deneyim yoktur.

Laktasyon dönemi

Lisinoprilin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, tiyazidler anne sütünde bulunur. Hidroklorotiyazidin anne sütü alan bebeklerde ciddi reaksiyonlar oluşturma potansiyeli nedeni ile ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmenin bırakılması veya RİLACE PLUS kullanımına son verilmesi arasında tercih yapılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

RİLACE PLUS gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).

Gebeliğin ilk trimesterinde RİLACE PLUS kullanılması tavsiye edilmez. Gebelik anlaşıldığında, mümkün olan en kısa zamanda lisinopril kullanımı bırakılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanırken baş dönmesi ve yorgunluk görülebileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar

Lisinopril/Hidroklorotiyazid genellikle iyi tolere edilir. Klinik çalışmalarda, yan etkiler genellikle hafif ve geçici bulunmuştur ve vakaların çoğunda tedavinin bırakılması gerekmemiştir. Gözlenen yan etkiler daha önce lisinopril ve hidroklorotiyazid ile bildirilenler ile sınırlı olmuştur.

En yaygın klinik yan etkilerden biri baş dönmesi (sersemlik hissi) olmuştur. Bu yan etki Lisinopril/Hidroklorotiyazid 20/12.5 ve 20/25 doz azaltılmasına cevap vermiş ve tedavinin bırakılması nadiren gerekmiştir.

Diğer yan etkiler baş ağrısı, öksürük, yorgunluk ve ortostatik hipotansiyon da dahil olmak üzere hipotansiyondur.

Yaygın olmayan yan etkiler ishal, mide bulantısı, kusma, ağız kuruluğu, döküntü, gut, palpasyon, göğüste sıkıntı, kas krampları ve güçsüzlüğü, parestezi, asteni ve impotanstır.

Pazarlama sonrası

Aşağıdaki istenmeyen etkiler Lisinopril/Hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında gözlenmiş ve su sıklıklarda bildirilmiştir: 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 ($< 1/10000$), izole raporlar dahil.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: anemi.

Çok seyrek: kemik iliği depresyonu, trombositopeni, lökopeni, agranulositoz, hemolitik anemi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: gut.

Seyrek: hiperglisemi, hipokalemi, hiperürisemi, hiperkalemi.

Sinir sistemi hastalıkları ve psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın: baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi.

Yaygın olmayan: depresif semptomlar

Kardiyak ve vasküler hastalıklar:

Yaygın: ortostatik etkiler (hipotansiyon dahil), senkop.

Yaygın olmayan: palpasyonlar.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: öksürük.

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: ishal, mide bulantısı, kusma.

Yaygın olmayan: ağız kuruluğu.

Seyrek: pankreatit

Çok seyrek: intestinal anjiyoödem.

Hepato-biliyer hastalıkları

Çok seyrek: hepatoselüler veya kolestatik hepatit, sarılık, karaciğer yetmezliği. Çok seyrek olarak, bazı hastalarda hepatitin karaciğer yetmezliğine ilerlediği bildirilmiştir.

RİLACE PLUS kullanan ve sarılık veya karaciğer enzimlerinde belirgin artış olan hastalar RİLACE PLUS kullanmaya son vermeli ve uygun tıbbi yardım almalıdır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: döküntü.

Yaygın olmayan: hipersensitivite/anjiyonörotik ödem: yüzün, ekstremitelerin, dudanın, dilin, glotis ve/veya larenksin anjiyonörotik ödemi (bkz bölüm 4.4).

Çok seyrek: Kutanöz psödolenfoma

Aşağıdakilerin biri ya da daha fazlasını içerebilen bir semptom kompleksi bildirilmiştir: ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikor (ANA), alyuvar sedimentasyon hızında (ESR) artış, eozinofili ve lökositoz, döküntü, fotosensitivite veya diğer dermatolojik belirtiler.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: kas krampları

Seyrek: kas güçsüzlüğü

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın: impotans.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: bitkinlik, asteni.

Yaygın olmayan: göğüste sıkıntı

Tetkikler:

Yaygın: kan üresinde artış, serum kreatininde artış, karaciğer enzimlerinde artış, hemoglobinde azalma.

Yaygın olmayan: hematokritte azalma.

Seyrek: serum bilirubinde artış.

Her bir bileşenin tek başına kullanılması ile bildirilen ve RİLACE PLUS kullanımı ile ortaya çıkması muhtemel olan yan etkiler:

Hidroklorotiyazid: anoreksi, gastrik iritasyon, kabızlık, sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), pankreatit, siyaloadenit, vertigo, ksantopsi, lökopeni, agranulositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, purpura, fotosensitivite, ürtiker, nekrotize edici anjiit (vaskülit) (kutanöz vaskülit), ateş, pnömonit ve pulmoner ödem dahil respiratuvar distres, anafilaktik reaksiyonlar, hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, hiponatremi dahil elektrolit dengesizliği, kas spazmı, huzursuzluk (yerinde duramama), geçici olarak bulanık görme, böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyon bozukluğu ve interstisyel nefrit.

Lisinopril: Yüksek risk altındaki hastalarda aşırı hipotansiyona sekonder olarak miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olay, taşikardi, abdominal ağrı ve hazımsızlık, mizaç

değişiklikleri, mental konfüzyon ve vertigo görülmüştür. Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, tat bozukluğu ve uyku bozukluğu bildirilmiştir. Bronkospazm, rinit, sinüzit, alopesi, ürtiker, diyaforez, prurit, sedef hastalığı ve şiddetli deri rahatsızlıkları (pemfigus, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu ve eritema multiform dahil) bildirilmiştir. Hiponatremi, üremi, oligüri/anüri, böbrek fonksiyon bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, pankreatit, nadiren, hemolitik anemi bildirilmiştir.

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

RİLACE PLUS doz aşımının tedavisi ile ilgili spesifik bir bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. RİLACE PLUS ile tedaviye son verilmeli ve hasta çok yakın gözlem altında tutulmalıdır. Terapötik önlemler semptomların niteliğine ve şiddetine bağlıdır.

Absorpsiyonu önlemek için önlemler uygulanmalı ve eliminasyonu hızlandırmak için gereken yöntemler kullanılmalıdır.

Lisinopril: Aşırı dozun olası sonuçları hipotansiyon, elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliğidir. Eğer şiddetli hipotansiyon meydana gelirse, hasta şok pozisyonuna getirilmeli ve süratle intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Bulunabiliyorsa, Anjiyotensin II ile tedavi düşünülebilir. ADE inhibitörleri genel kan dolaşımından hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Yüksek akışlı poliakrilonitril diyaliz membranlarının kullanımından kaçınılmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinin sıklıkla izlenmelidir.

Hidroklorotiazid: En yaygın görülen belirti ve semptomlar, aşırı diürezden kaynaklanan elektrolit eksikliği (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve dehidratasyondur. Aynı zamanda digital de kullanılmış ise, hipokalemi kardiyak aritmiyi kuvvetlendirebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: 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 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.

Lisinoprilin kan basıncını, öncelikle renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu mekanizmasıyla düşürdüğü düşünülmekteyse de, lisinopril düşük-renin hipertansiyonlu

hastalarda dahi antihipertansiftir. ADE, bradikinini degradesyona uğratan bir enzim olan kininaz II ile aynıdır. Kuvvetli bir vazodilatör peptid olan bradikininin artan düzeylerinin, lisinoprilin terapötik etkilerinde bir rol oynayıp oynamadığı açıklığa kavuşturulması gereken bir konudur.

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. Tiyazidler genellikle normal kan basıncını etkilemez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Lisinopril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanmasının bu iki ilacın biyoyararlanımı üzerinde hiç bir etkisi yoktur veya çok az etkisi vardır. Kombinasyon tableti, ayrı ayrı bileşenlerinin birlikte uygulanması ile biyoeşdeğerlidir.

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:

Lisinoprilin tümü idrarla değişmeksizin atılır. Lisinoprilin çoklu dozlaması sonrası 12.6 saat birikim efektif yarılanma ömrü vardır. 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.

Tablo 1 Çoklu 5 mg doz uygulaması sonrası farklı böbrek hastası gruplarında lisinoprilin farmakokinetik parametreleri

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 yetersizliği

Kalp yetersizliği olan hastaların sağlıklı kişilere kıyasla lisinopriyle maruziyetleri daha yüksektir (EAA'da ortalama % 125 artış). Ancak lisinoprilin üriner geri kazanımına dayanılarak, sağlıklı kişilere kıyasla yaklaşık % 16 daha az absorpsiyon olur.

Yaşlılar

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

Hidroklorotiyazid

Plazma düzeyleri en az 24 saat izlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 5.6 ile 14.8 saat arasında değiştiği gözlenmiştir. Dozun en az % 61'i 24 saat içinde değişmeden atılır. Oral hidroklorotiyazid sonrası diürez 2 saat içinde başlar, 4 saat civarında pik seviyeye ulaşır ve 6 - 12 saat içinde sonlanır. Hidroklorotiyazid plasentayı geçer fakat kan-beyin bariyerini geçemez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Lisinopril/Hidroklorotiyazid üzerinde kapsamlı klinik deneyim elde edilmiş olan bir ilaçtır. Reçeteleme amaçlı tüm bilgiler KÜB'de verilmiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol DC 400

Dikalsiyum fosfat anhidrat coarse white powder

Mısır nişastası

Prejelatinize nişasta

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen hiç bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

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