# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
REVİL PLUS 2,5 mg/12,5 mg tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
**Etkin madde:**

| | |
|---|---|
| Ramipril | 2,5 mg |
| Hidroklorotiyazid | 12,5 mg |

**Yardımcı maddeler:**
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM
Çentikli tablet.
Beyaz veya hemen hemen beyaz, çentikli, oblong tabletler
Tabletler ikiye bölünebilir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER
### 4.1. Terapötik endikasyonlar
REVİL 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:**
REVİL PLUS 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 REVİL PLUS kullanımı daha uygun olabilir. İdame tedavisi süresince doz ayarlaması gerekiyorsa, ilaçların ayrı ayrı kullanımı önerilmektedir. REVİL PLUS kullanırken anjiyoödem gelişimine karşı dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4)

**Genel doz:** Günlük alınan 1 adet REVİL PLUS 2,5mg/12,5 mg tablettir.

**Maksimum günlük doz:** 10 mg ramipril/25 mg hidroklorotiyazid.

**Uygulama şekli:**
REVİL PLUS oral kullanım içindir. Genellikle sabahları aynı saatte olacak şekilde tek doz alınması önerilir. REVİL PLUS yeterli miktarda sıvı ile yemekten önce/sonra veya yemek sırasında bütün olarak yutulmalıdır. Çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
/
**Böbrek yetmezliği:**
Ağır böbrek yetmezliği:
REVİL PLUS tabletin ağır böbrek yetmezliği olan (1,73 $m^2$ vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi <30 ml/dk) ve diyaliz uygulanan hastalarda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Orta derecede böbrek yetmezliği:
1,73 $m^2$ vücut yüzey alanı başına kreatinin klerensi 60 – 30 ml / dak. olan hastalar: Tedaviye sadece günde 1,25 mg ramipril ile başlanır. Kademeli olarak ramipril dozu arttırıldıktan sonra, kombinasyon tedavisine günde 2,5 mg ramipril / 12,5 mg hidroklorotiyazid dozu ile başlanır. İzin verilen maksimum günlük doz: 5 mg ramipril/25 mg hidroklorotiyazid'dir. 10 mg /12,5mg ve 10 mg/25 mg dozları bu hastalarda kullanılmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**
Ağır karaciğer yetmezliği:
REVİL PLUS bu hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği:
Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda REVİL PLUS 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 dozu bu hasta grubunda kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**
İlacın bu yaş grubundaki etkililiği ve güvenliliği ile ilgili veriler yeterli olmadığından, REVİL PLUS tabletin çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

**Geriyatrik popülasyon:**
Yan etki görülme olasılığı, özellikle çok yaşlı ve zayıf hastalarda daha yüksek olduğu için, başlangıç dozu daha düşük tutulmalı ve doz titrasyonu daha yavaş yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Bazı yaşlı hastalar özel olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı hassas olabilirler. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonun değerlendirmesi tavsiye edilir.

**Diğer:**
**Diüretik kullanan hastalar:**
Diüretik kullanan hastalarda, REVİL 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 hidroklorotiyazidden daha yüksek olmayan başlangıç günlük dozuna geçiş yapılması tavsiye edilmektedir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

REVİL PLUS aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Ramipril, herhangi bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, hidroklorotiyazid, diğer tiyazid diüretikleri, sülfonamidler veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar (bkz. Bölüm 6.1.).
- Eş zamanlı olarak sakubitril/valsartan tedavisi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- Anjiyoödem geçmişi olan hastalarda (kalıtsal, idiyopatik veya ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistlerine (AIIRA) bağlı olarak).
- Kreatinin klerensi 30 ml/dak.'nın altındaki şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve diyaliz uygulanamayan hastalar (bkz. Bölüm 4.2).

- Tek işleyen böbrekte önemli bilateral renal arter darlığı veya renal arter stenozu
- REVİL PLUS tedavisini takiben kötüleşebilecek belirgin vücut elektrolit içeriği bozukluğu olan hastalar (örn. hipokalemi, hiponatremi veya hiperkalsemi) (bkz. Bölüm 4.4).
- Hepatik ensefalopati
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2).
- REVİL PLUS anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk/1,73 $m^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Gebelerde (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Emziren anneler (bkz. Bölüm 4.6)
- Hipotansif ya da hemodinamik olarak stabil durumda olmayan hastalarda

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

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

*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).

*Özel popülasyonlar*

*Gebelik:*
Gebelik döneminde, ramipril gibi ADE inhibitörleri veya Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA) ile tedaviye başlanmamalıdır. ADE inhibitörü/AIIRA tedavisine devam edilmesinin mutlaka gerekli görüldüğü durumlar haricinde, gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelik döneminde kullanım için uygun güvenlilik 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)

REVİL PLUS'ın çocuklarda, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz hastalarında (kreatinin klerensi 20 mL/dk'dan düşük olanlar, vücut yüzey alanı başına 1,73 $m^2$) 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 anlaşılana 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 hipertansiyonu olan hastalarda.
- Dekompanse konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda
- Hemodinamik olarak ilgili sol ventrikül giriş veya çıkış bozukluğu olan hastalar (örn. aort veya mitral kapak stenozu)
- Eşlik eden (özellikle ağır) kalp yetmezliği olan hastalarda. Eğer kalp yetmezliği şiddetliyse, tedavinin başlangıç evresi özel tıbbi kontrol gerektirir.
- Tek taraflı renal arter stenozu olan ve ikinci bir fonksiyonel böbreği olan hastalarda
- Sıvı ya da tuz kaybı olan ya da olabilecek hastalarda (diüretik kullanan hastalar dahil).
- 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 tartılmalıdır). Bu koşullar klinik olarak yerinde olduğu zaman, REVİL PLUS tedavisi ancak eğer aynı zamanda kan basıncındaki aşırı düşüşü ve böbrek fonksiyon bozukluğunu önlemek üzere uygun adımlar atıldıysa başlatılmalı ya da sürdürülmelidir.

*- Akut hipotansiyon durumunda kalp veya serebral iskemi riski olan hastalar*
Tedavinin ilk aşaması özel tıbbi gözetim gerektirir.

*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. 70 yaş üzerindeki hastalarda hiperkalemi riski artar. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun değerlendirmesi 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*
Özellikle tedavinin ilk haftalarında, böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve dozajın ayarlanması tavsiye edilmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle dikkatli izleme gereklidir (bkz. Bölüm 4.2). Özellikle konjestif kalp yetmezliği olan veya böbrek nakli sonrası veya hemodinamik açıdan ilgili tek taraflı renal arter stenozu olan hastalar dahil olmak üzere renovasküler hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonunda bozulma riski vardır.

*Böbrek yetmezliği*
Böbrek yetmezliği olan hastalarda tiyazidler üremiye neden olabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda, etkin maddenin birikimine bağlı etkiler ortaya çıkabilir. Protein olmayan azot 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 başlandıktan 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

*Elektrolit izleme: Hiperkalemi*
REVİL 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 dekompanzasyon, metabolik asidoz) olan hastalardır. Yukarıda belirtilen ajanların birlikte kullanılması uygun görülüyorsa, serum potasyumunun düzenli olarak izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

*Elektrolit izleme: Hiponatremi*
Ramipril ile tedavi edilen bazı hastalarda Uygunsuz Anti-diüretik Hormon Sendromu (SIADH) ve ardından hiponatremi gözlenmiştir. Serum sodyum seviyelerinin yaşlılarda ve hiponatremi riski taşıyan diğer hastalarda düzenli olarak izlenmesi önerilir.

*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*
Ramipril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Anjiyoödem riski (örn. solunum yetmezliği ile birlikte olan veya olmayan solunum yollarının veya dilin şişmesi), mTOR (memeli rapamisin hedefi) inhibitörleri (örn. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin veya rasekodotril gibi neprilsin (NEP) inhibitörleri gibi anjiyoödeme neden olabilecek ilaçları eş zamanlı olarak alan hastalarda artabilir. Ramiprilin sakubitril/valsartan ile kombinasyonu, artan anyioödem riski nedeni ile kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5)

Anjiyoödem durumunda, REVİL PLUS kesilmelidir.
Acil tedavi derhal başlatılmalıdır. Hasta en az 12-24 saat gözlem altında tutulmalı ve semptomlar tamamen ortadan kalktıktan sonra taburcu edilmelidir.

REVİL PLUS dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsaklara ait anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalar karın ağrısı ile başvurmuş olup (bulantı veya kusma olsun veya olmasın) bağırsaklara ait anjiyoödem semptomları, ADE inhibitörü durdurulduktan sonra düzelmiştir.

*Koroidal Efüzyon, Akut Miyopi ve Sekonder Açı Kapanması Glokomu*
Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, görme alanı defekti, geçici miyop ve akut açı kapanması glokomu ile koroidal efüzyonla sonuçlanan idiyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Görme keskinliğinde akut başlangıçlı azalma veya göz ağrısı gibi semptomlar, tipik olarak ilaca başlandıktan sonraki birkaç saat ila birkaç hafta içinde başlayabilir. Tedavi edilmeyen akut açı kapanması glokomu, 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 glokomu gelişiminin risk faktörleri arasında yer alır.

*Akut Solunum Toksisitesi*
Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ASSS) dahil olmak üzere çok seyrek ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar ila saatler içinde tipik olarak pulmoner ödem gelişir. Başlangıçta, semptomlar dispne, ateş, pulmoner kötüleşme ve hipotansiyonu içerir. ASSS tanısından şüpheleniliyorsa, REVİL PLUS tedavisi kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ASSS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

*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).

*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 REVİL PLUS tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

*Etnik farklılıklar*
ADE inhibitörleri siyahi hastalarda, siyahi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek oranda anjiyoödeme 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*
Hidroklorotiyazid anti-doping testte pozitif analitik sonuca neden olabilir.

*Metabolik ve endokrin etkiler*

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. Diyabetik hastalarda insülinin veya oral hipoglisemik ilaçların dozunda ayarlama yapmak gerekebilir. Tiyazid tedavisi sırasında gizli diyabet, aşikar hale gelebilir.
Tiyazid diüretiklerle tedaviye bağlı olarak kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlar olabilir. Tiyazid tedavisi uygulanan bazı hastalarda hiperürisemi ortaya çıkabilir veya aşikar 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 etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**
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 RASS 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).

Kontrendike kombinasyonlar:
ADE inhibitörleri ile eş zamanlı olarak sakubitril/valsartan kullanımı anjiyoödem riskini artırdığı için kontrendikedir (bkz. Bölün 4.3 ve 4.4). Ramipril tedavisi, son sakubitril/valsartan dozundan sonra 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisi, son REVİL PLUS dozundan sonra 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır.

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 $m^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Kullanım önlemleri:
Potasyum tuzları, heparin, potasyum tutucu diüretikler ve plazma potasyum düzeyini artıran diğer etkin maddeler (Anjiyotensin II antagonistleri, trimetoprim ve sülfametoksazol, takrolimus, siklosporin ile sabit doz kombinasyonu dahil) ile birlikte hiperkalemi oluşabilir. Bu nedenle serum potasyumunun yakından izlenmesi gerekir.

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).

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

Allopurinol, immünosüpressif ilaçlar, kortikosteroidler, prokainamid, sitostatikler ve kan tablosunu değiştirebilen diğer ilaçlar kan tablosu değişikliği olasılığını artırırlar. 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+hidroklorotiyazidin lityumla birlikte kullanılması önerilmez.

İnsülin dahil olmak üzere antidiyabetik ajanlar: Hipoglisemik reaksiyonlar meydana gelebilir. Hidroklorotiyazid antidiyabetiklerin etkisini azaltabilir. Bu yüzden, özellikle birlikte uygulamanın başlangıç evresinde, sıkı kan glikozu takibi tavsiye edilmektedir.

Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (örn. indometazin) ve asetilsalisilik asit: Akut böbrek yetmezliği gelişebileceği veya serum potasyumunda artış olabileceği gibi, REVİL PLUS 2,5 mg/12,5 mg etkisinde olası azalma olasılığı vardır.

Oral antikoagülanlar:
Hidroklorotiyazidle 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 olasıdır.

Kolestiramin veya enteral uygulanan diğer iyon değiştiriciler: Hidroklorotiyazid 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 olasıdır.

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.

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).

Neprilisin (NEP) inhibitörleri: ADE inhibitörleri ve rasekadotril gibi NEP inhibitörlerinin eş zamanlı olarak kullanımı ile anjiyoödem riskinde artış raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).
Sakubitril/valsartan: Sakubitril/valsartan ile ADE inhibitörlerinin eş zamanlı olarak kullanımı anjiyoödem riskini arttırdığı için kontrendikedir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
Veri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**
Veri yoktur.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**
Gebelik kategorisi: D

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
ADE inhibitörleri veya diüretikler olmadan mümkün olmayan tedavi rejimlerine geçiş durumlarında gebelikten kaçınılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince uygun ve etkili bir doğum kontrolü uygulamalıdır. Kontrasepsiyon yöntemlerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

**Gebelik dönemi**
Ramipril, gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce, gebelik durumu değerlendirilmelidir.

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

Gebeliğin ilk trimesterinde 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 güvenlilik profili saptanmış alternatif antihipertansif tedaviye değiştirilmelidir. Gebelik tanısı konulduktan sonra ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygunsa alternatif tedavi başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü/ Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti (AIIRA) tedavisinin insanda fetotoksisite (renal fonksiyonda azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinde 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 trimesterinde uzun süreli hidroklorotiyazid kullanımı fetoplasental iskemi ve büyüme geriliği riskine neden olabilir. Ayrıca nadiren doğuma yakın zamanda kullanımda yenidoğanda hipoglisemi ve trombositopeni olguları bildirilmiştir. Hidroklorotiyazid plazma hacmini ve uteroplasental kan akımını düşürebilir.

**Laktasyon dönemi**
REVİL PLUS, emzirme döneminde kontrendikedir.
Ramipril ve hidoroklorotiyazidin terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığında, ramipril ve hidroklorotiyazidin anne sütüne geçmesi nedeniyle emzirilen çocuk üzerindeki etkileri olasıdır. Emzirme döneminde ramipril kullanımına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur ve emzirme döneminde, özellikle yeni doğmuş veya prematüre bir bebeği emzirirken, daha iyi güvenlilik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilir. Hidroklorotiyazid insan sütüne geçer. Tiyazidler, emziren anneler tarafından emzirme döneminde, emzirmenin azalması veya baskılanması ile ilişkilendirilmiştir. Sülfonamid türevi aktif maddelere karşı aşırı duyarlılık, hipokalemi ve nükleer ikterus meydana gelebilir. Emzirilen bebeklerde her iki etkin maddeden dolayı ciddi reaksiyon potansiyeli nedeniyle, bu tedavinin anne için önemi dikkate alınarak emzirmeyi bırakıp bırakmama kararı verilmelidir.

**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
Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bazı advers etkiler (örn. baş dönmesi gibi kan basıncındaki düşme semptomları) hastanın konsantrasyon ve tepki verme yetilerini bozabilir. Bu sebeple, bu yeteneklerin özellikle önemli olduğu durumlarda (örneğin bir araç veya makine kullanmak) bir risk oluşturabilir. Bu durum, özellikle tedavinin başlangıcında veya diğer preparatlardan geçiş sırasında meydana gelebilir. İlk dozdan veya sonrasındaki doz artışlarından sonra, birkaç saat boyunca araç veya makine kullanılması tavsiye edilmez.

## 4.8. İstenmeyen etkiler
Ramipril + hidroklorotiyazidin güvenlilik profili hipotansiyon ve/veya artan diürez sonucu sıvı azalmasına bağlı advers reaksiyonları içerir. Ramipril etkin maddesi sürekli kuru öksürüğe yol açabilirken hidroklorotiyazid 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| | Yaygın | Yaygın olmayan | Çok seyrek | Bilinmiyor |
|---|---|---|---|---|
| *İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil)* | | | | Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)* |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Kan ve lenf sistemi hastalıkları* | | 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 |
| *Bağışıklık sistemi hastalıkları* | | | | Ramiprile karşı anafilaktik ya da anafilaktoid reaksiyonlar, hidroklorotiyazide karşı anafilaktik reaksiyon, antinükleer antikor artışı |
| *Endokrin hastalıklar* | | | | Uygunsuz antidiüretik hormon salıverilmesi sendromu (SIADH) |
| *Metabolizma ve beslenme hastalıkları* | Yetersiz diabetes mellitus kontrolü, glukoz toleransında azalma, kan glukozu artışı, kanda ürik asit artışı, gutun şiddetlenmesi, hidroklorotiyazi de bağlı olarak kan kolesterolü ve/veya trigliserid artışı | Anoreksi, iştah azalması<br><br>Kan potasyum düzeyinde düşüş, hidroklorotiyazi de bağlı susama | Kan potasyum düzeyinde ramiprile bağlı artış | Kan sodyum düzeyinde düşüş<br><br>Hidroklorotiyazide bağlı glikozüri, metabolik alkaloz, hipokloremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, dehidratasyon |
| *Psikiyatrik hastalıklar* | | Depresif duygudurum, apati, anksiyete, sinirlilik, somnolans dâhil olmak üzere uyku bozuklukları (sersemlik, uyku hali) | | Konfüzyonel durum, huzursuzluk, dikkat bozuklukları (konsantrasyon sorunları) |
| *Sinir sistemi hastalıkları* | Baş ağrısı, baş dönmesi | Vertigo, parestezi, tremor, denge bozukluğu, yanma hissi, disguzi (tat alma duyusunda bozulma), aguzi (tat alma duyusu kaybı) | | İskemik inme ve geçici iskemik atak dahil olmak üzere serebral iskemi, psikomotor becerilerde bozukluk (reaksiyonların bozulması), parozmi (koku alma duyusunda bozulma) |
| *Göz hastalıkları* | | Bulanık görme dahil olmak üzere | | Ksantopsi, hidroklorotiyazide bağlı olarak |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | görme bozuklukları, konjonktivit | | lakrimasyonun azalması koroidal efüzyon, hidroklorotiyazide bağlı olarak akut açı kapanması glokomu, ikincil akut kapalı açılı glokom ve/veya akut miyopi |
| *Kulak ve iç kulak hastalıkları* | | Kulak çınlaması | | İşitme bozukluğu |
| *Kardiyak hastalıklar* | | Angina pektoris dahil olmak üzere miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, palpitasyonlar, periferik ödem | | Miyokard infarktüsü |
| *Vasküler hastalıklar* | | 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 |
| *Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar* | Prodüktif olmayan, gıcık yapan öksürük, bronşit | Sinüzit, dispne, burun tıkanıklığı | Akut solunum sıkıntısı sendromu (ASSS) (bkz. Bölüm 4.4) | Astımın şiddetlenmesi dâhil olmak üzere bronkospazm Alerjik alveolit (pnömonit), hidroklorotyiazide bağlı kardiyojenik olmayan pulmoner ödem |
| *Gastrointestinal hastalıklar* | | Gastrointestinal enflamasyon (gastrointestinal kanaldaki enflamatuvar reaksiyonlar), sindirim bozuklukları, abdominal rahatsızlık, dispepsi, gastrit, bulantı, konstipasyon Hidroklorotiyazide bağlı gingivit | 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<br><br>Hidroklorotiyazide bağlı sialoadenit |
| *Hepatobiliyer hastalıklar* | | Kolestatik ya da sitolitik hepatit (fatal sonuç çok istisnaidir), karaciğer enzimi ve/veya konjuge bilirubin artışı<br><br>Hidroklorotiyazide bağlı taşlı kolesistit | | Akut karaciğer yetersizliği, kolestatik sarılık, hepatosellüler hasar |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Deri ve derialtı dokusu hastalıkları* | | Anjiyoödem: çok istisnai olarak, anjiyoödemden kaynaklanan hava yolu tıkanıklığı fatal sonuç verebilmektedir; psöriaziform dermatit, hiperhidroz (terleme), özellikle makülopapüler döküntü, kaşıntı, alopesi | | Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, pemfigus, psöriazisin şiddetlenmesi, eksfolyatif dermatit, fotosensitivite reaksiyonu, onikoliz, pemfigoid ya da likenoid ekzantem veya enantem, ürtiker<br><br>Hidroklorotiyazide bağlı sistemik lupus eritematoz |
| *Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları* | | Miyalji | | Artralji, kas spazmları (kas krampları)<br><br>Hidroklorotiyazide bağlı kas zayıflığı, kas-iskelet sertliği, tetani |
| *Böbrek ve idrar yolu hastalıkları* | | Akut böbrek yetersizliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar çıkışında artış, kan üre artışı, kan kreatininde artış | | Önceden mevcut olan proteinürinin kötüleşmesi<br><br>Hidroklorotiyazide bağlı interstisyel nefrit |
| *Üreme sistemi ve meme hastalıkları* | | Geçici erektil impotans | | Libido azalması, jinekomasti |
| *Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar* | Bitkinlik (yorgunluk), asteni (zayıflık) | Göğüs ağrısı, pireksi (ateş) | | |

**Seçilen yan etkilerin tanımı*

8Melanom 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).

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: ADE inhibitörlerinin aşırı dozuyla ilişkili semptomlar arasında yaygın periferik vazodilatasyon (belirgin hipotansiyon, şok), bradikardi, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmi, koma dahil bilinç bozuklukları, serebral konvülsiyonlar, parezi ve paralitik ileus olabilir. Yatkınlığı olan hastalarda (örn., prostatik hiperplazi) hidroklorotiyazid doz aşımı akut üriner retansiyona neden olabilir.

Tedavi: Hasta yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Önerilen önlemler arasında birincil detoksifikasyon (gastrik lavaj, adsorbanların uygulanması) ve alfa 1 adrenerjik agonistleri veya anjiyotensin II (anjiyotensinamid) uygulaması dahil olmak üzere hemodinamik stabiliteyi yeniden sağlayacak önlemler yer alır. Ramiprilin aktif metaboliti olan ramiprilat, hemodiyaliz ile genel dolaşımdan zayıf bir şekilde uzaklaştırılır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörü ve diüretik kombinasyonları
ATC kodu: C09BA05

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 anjiyotensin I'in aktif vazokonstriktör madde anjiotensin II'ye dönüşümünü ve aktif vazodilatör 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 yanıtın siyah (Afro-Karayip) hipertansif hastalarda (çoğunlukla düşük renin hipertansif popülasyon) siyah olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hidroklorotiyazid:
Hidroklorotiyazid bir tiyazid 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.

Hidroklorotiyazidin 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.

Ramipril-hidroklorotiyazidin eşzamanlı uygulaması
Klinik çalışmalarda kombinasyon, kan basıncında, ürünlerden herhangi birinin tek başına uygulandığından daha fazla azalmaya yol açmıştır. Muhtemelen renin-anjiyotensin-aldosteronun blokajı yoluyla sistemde, ramiprilin hidroklorotiyazid birlikte uygulanması, bu diüretiklerle ilişkili potasyum kaybını tersine çevirme eğilimindedir. Bir ADE-inhibitörünün bir tiyazid diüretik ile kombinasyonu, sinerjistik etki oluşturur ve ayrıca sadece diüretiğin neden olduğu hipokalemi riskini azaltır.

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.

Hidroklorotiyazid:
Hidroklorotiyazid 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 güvenlilik
*Hafif ila orta derecede Esansiyel Hipertansiyon*

Ramipril hidroklorotiyazidin 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 hidroklorotiyazidin (12,5 mg veya 25 mg) karşılaştırıldığı bir doz-ayarlama çalışmasıdır.

Tedaviler, iki ila dört haftalık plasebo dönemini 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 hidroklorotiyazidle kombine tedavi, tek başına ramipril veya hidroklorotiyazide kıyasla, kan basıncında daha yüksek bir düşüş sağladı (karşılaştırmaların çoğunda $p<0,05$); 10 mg ramipril, 12,5 mg veya 25 mg hidroklorotiyazidle 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 hidroklorotiyazidle 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 hidroklorotiyazid 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 hidroklorotiyazid 50 mg kombinasyonu uygulandı. Altı haftalık monoterapi dönemi sonunda, yatarak ölçülen SKB'deki ortalama düşüş, hidroklorotiyazid 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, hidroklorotiyazid 50 mg grubunda 10,7 mm Hg, ramipril 10 mg grubunda 9 mm Hg; ayakta ölçülen DKB'deki ortalama düşüş ise sırasıyla 11,3 ve 7,9 mm Hg oldu.

Altı haftanın sonundaki cevap oranları, hidroklorotiyazid 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 hidroklorotiyazidin bu ramipril dozuna eklenmesiyle tedaviye cevap verir hale geldi. Aynı şekilde, hidroklorotiyazid 50 mg ile altı haftalık monoterapi döneminin sonunda tedaviye cevap vermeyen 35 hastadan 13'ü (%37,1), bu hidroklorotiyazid 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, 9.200'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 mikroalbüminüri, 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 (0,7-0,86) | <0,001 |
| Miyokard enfarktüsü | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,7-0,9) | <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 | 18,3 | 0,85 (0,77-0,94) | 0,002 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Unstabil angina nedeniyle hastaneye yatış | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,1) | AD* |
| Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,7-1,1) | 0,25 |
| Diyabete bağlı komplikasyonlar | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |

*: istatiksel olarak anlamlı değil.

Ramipril ve hidroklorotiyazidin eşzamanlı kullanımı

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.

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 kullanımı (≥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**
Ramipril:

Emilim:
Ramipril oral yoldan uygulandıktan sonra hızla absorbe olmaktadır; ramiprilin plazma konsantrasyonu pik değerine bir saat içinde ulaşılır.

Eliminasyon yollarından yalnızca birini temsil eden idrarda radyoaktivitenin elde edilmesi yoluyla ölçüldüğü üzere, ramiprilin absorpsiyonu en az %56'dır. Ramiprilin gıdalarla birlikte uygulanmasının absorpsiyon üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.
2,5 mg ve 5 mg ramiprilin oral yoldan uygulanmasından sonra ramiprilatın biyoyararlanımı, aynı dozların intravenöz uygulanmasından sonraki mevcudiyeti ile karşılaştırıldığında yaklaşık %45'dir.
Ramiprilin tek aktif metaboliti olan ramiprilat, pik plazma konsantrasyonlarına ramipril alımından 2-4 saat sonra ulaşmıştır. Normal ramipril dozları ile günde bir kez uygulamadan sonra, ramiprilatın kararlı durum plazma konsantrasyonlarına tedavinin yaklaşık dördüncü gününde ulaşılır.

Dağılım:
Ramipril ve ramiprilatın proteine bağlanması 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 düzeylerdedir. Fakat çoklu dozdaki etki bilinmemektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum
Yeterli veri mevcut değildir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**
Böbrek yetmezliği
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 konsantrasyounun yükselmesine yol açar.

Karaciğer yetmezliği
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.

Hidroklorotiyazid:
Emilim:
Oral uygulamadan sonra hidroklorotiyazidin yaklaşık %70'i mide bağırsak kanalından absorbe olmaktadır; hidroklorotiyazidin plazma konsantrasyonu pik değerine 1,5-5 saat içinde ulaşılır.

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

Biyotransformasyon:
Hidroklorotiyazidin hepatik metabolizması ihmal edilebilir düzeydedir.

Eliminasyon:
Hidroklorotiyazid neredeyse tamamen (%95'in üzerinde) böbrek yoluyla değişmemiş olarak atılmaktadır. Tek bir dozun oral yoldan uygulanmasından sonra, %50-70'i 24 saat içinde atılmaktadır.
Eliminasyon yarılanma ömrü 5 - 6 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum
Yeterli veri mevcut değildir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**
Böbrek yetmezliği:
Hidroklorotiyazidin renal atılımı renal fonksiyonu bozuk hastalarda azalır ve renal hidroklorotiyazid klerensi kreatinin klerensi ile orantılıdır. Bu durum renal fonksiyonu normal olan kişilere göre daha yavaş atılan hidrokloritiyazid plazma konsantrasyounun yükselmesine yol açar.

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

Ramipril + Hidroklorotiyazid:

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

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**
Akut toksisite:
Kemirgenlerde ve köpeklerde oral ramipril uygulamalarında akut toksisite görülmemiştir.

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.

Kronik toksisite:
Kronik uygulamaları kapsayan çalışmalar sıçanlar, köpekler ve maymunlar üzerinde yürütülmüştür. Üç türde de plazma elektrolitlerinde kayma ve kan tablosu değişiklikleri saptanmıştır.

Köpek ve maymunlarda 250 mg/kg/gün dozlarda ramiprilin farmakodinamik aktivitesinin bir görünümü olarak jukstaglomerülar aparatta belirgin büyüme gözlenmiştir.
Sıçan, köpek ve maymunlarda sırasıyla 2, 2,5 ve 8 mg/kg/gün dozlar zararlı etki gözlenmeksizin tolere edilmiştir.

Üreme toksisitesi:
Sıçan, tavşan ve maymunlardaki üreme toksikolojisi çalışmaları herhangi bir teratojenik özellik olduğunu göstermemiştir.
Fertilite, erkek ve dişi sıçanlarda bozulmamıştır.
Fetal ve laktasyon dönemindeki dişi sıçanlara 50 mg/kg/vücut ağırlığı ya da üzerindeki günlük dozlarda uygulanan ramipril, yavrularda geri dönüşsüz böbrek hasarına (renal pelviste dilatasyon) yol açmıştır.
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.

Mutajenite
Etkin madde bileşenlerinin risk göstermemesi nedeniyle kombinasyon ürünü için mutajenisite ve karsinojenisite çalışması yürütülmemiştir.
Tek doz ramipril uygulanan çok genç sıçanlarda geri dönüşsüz böbrek hasarı gözlenmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**
Hidroksipropil metil selüloz
Prejelatinize nişasta
Mikrokristalin selüloz
Sodyum stearil fumarat

**6.2. Geçimsizlikler**
Geçerli değildir.

**6.3. Raf ömrü**
24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**
REVIL PLUS tabletler Şeffaf PVC/PE/PVDC/Al blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur. Her kutuda her biri 14 çentikli tablet içeren 2 blister kart bulunmaktadır.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İstanbul
(216) 633 60 00
(216) 633 60 01

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**
218/84

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 20.04.2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**
-