

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİLACE PLUS 20 mg/25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

20 mg lisinopriile eşdeğer 21.80 mg lisinopril dihidrat ve 25 mg hidroklorotiyazid içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol 35.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Açık somon renkli, hafif bikonveks 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

RİLACE PLUS tablet orta derece veya şiddetli hipertansiyon tedavisinde tercih edilmelidir. Monoterapi veya diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan hastalarda RİLACE PLUS tablet tedavisine geçilebilir.

Doz, her hastada alınan yanıtı göre ayarlanmalıdır. Genellikle 20 mg lisinopril + 12.5 mg hidroklorotiyazid yeterli kan basıncı kontrolünü sağlar. Bu dozun yeterli olmadığı hastalarda hidroklorotiyazidin dozu yükseltmek istendiğinde, 20 mg lisinopril + 25 mg hidroklorotiyazid kullanılmalıdır.

RİLACE PLUS tabletin önerilen başlangıç tedavi dozu günde bir defa 1 tablettir. Eğer istenen terapötik etkiye bu dozla 2-4 hafta içerisinde ulaşılamazsa, RİLACE PLUS tabletin dozu günde bir defa iki tablet olmak üzere artırılabilir.

Uygulama şekli

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 mL/dk. üzerinde olan hastalarda normal doz kullanılabilir.

Tiyazid grubu diüretikler böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun bir diüretik olmayabilir ve kreatin klerensi 30 mL/dk. ve altında olan hastalarda (orta ve ağır böbrek yetmezliği olanlar) etkisizdir.

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.

Ağır böbrek yetmezliği olanlarda, tiazid grubu diüretik yerine bir kıvrım diüretiği lisinopril tedavisine eklenmelidir. Bu nedenle, kreatin klerensi düşük olan hastalarda RİLACE PLUS kullanılması önerilmez.

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,
- Hereditör 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.),
- Diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak./1.73 m²) olan ve aliskiren kullanan hastalarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Gebelikte kontrendikedir.

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 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.

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; ağız 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. 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.

Diğer vazodilatörlerde olduğu gibi RILACE PLUS, aort stenozu veya hipertrofik kardiyomiopati olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İkili renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokajı

Duyarlı kişilerde özellikle bu sistemi etkileyebilecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın doğal blokajına yol açtığından ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB ya da ADE inhibitörleriyle beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak./1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

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 ≤ 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.

ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık ya da hepatit ile başlayan ve ani gelişen nekroz ya da (bazen) ölümle 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.

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 glukoz 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 asidi artırabilir ve böylece hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltabilir.

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.

Hemodiyalizdeki hastalar

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.

Renal transplantasyon

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

Irk

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 tanısı olarak kabul edilmelidir.

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.

Bu tıbbi ürün, her tablette 35 mg mannitol ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki göstermesi beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lisinopril ve hidroklorotiyazidin karaciğerde metabolize olmaması nedeniyle, sitokrom (CYP450) düzeyinde etkileşimi beklenmemektedir. Ayrıca, her ikisi de plazma proteinlerine bağlanmadığından, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan başka ilaçlarla da geçimsizlik beklenmemektedir.

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.

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 inhibitör tedavisi alan hastalarda sodyum aurotiomat gibi enjekte edilebilir altını takiben daha sık olarak nitritoid reaksiyonlar (kızarma, bulantı, baş dönmesi ve hipotansiyonu içeren ve son derece ciddi olabilen vazodilatasyon belirtileri) bildirilmiştir.

Diğer antihipertansifler

Bu ilaçların birlikte kullanımı lisinopril/hidroklorotiyazidin hipotansif etkisini artırabilir. Gliseril trinitrat ve diğer nitratların veya diğer damar genişleticilerin birlikte kullanımı kan basıncını daha da azaltabilir.

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).

Steroid olmayan anti-enflamatuar/anti-romatizmal 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.

Sempatomimetikler

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Antidiyabetikler

Epidemiyolojik çalışmalar ADE inhibitörleri ve antidiyabetik tıbbi ürünlerin (insulinler, oral hipoglisemik ajanlar) birlikte uygulanmasının kan glukozunu azaltıcı etkilerinde bir artışa neden olabileceğine ve hipoglisemi riskini arttırabileceğine işaret etmektedir. Bu fenomen kombinasyon tedavisinin ilk haftalarında ve böbrek bozukluğu olan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Hidroklorotiyazid, glukoz metabolizmasıyla etkileştikten, diyabetik hastalarda verilen antidiyabetik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir.

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

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle hipokalemiyi arttırabilir.

Kalsiyum tuzları

Tiyazid diüretikleri ile eş zamanlı olarak uygulandığında atılımdaki azalma nedeniyle serum kalsiyum düzeylerinde artış görülebilir.

Kalp glikozitleri

Tiyazidin yol açtığı hipokalemi ile ilişkili olarak dijital toksisitesi riskinde bir artış görülebilir.

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 (Örneğin tubokurarin klorür)

Bu ilaçların etkisi hidroklorotiyazid tarafından artırılabilir.

Trimetoprim

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

Sotalol

Tiyazidin tetiklediği hipokalemi, sotalolun tetiklediği aritmi riskini artırabilir.

Allopurinol

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

Siklosporin

ADE inhibitörleri ve siklosporinin birlikte uygulanması böbrek hasarı ve hiperkalemi riskini artırır.

Lovastatin

ADE inhibitörleri ve lovastatinin birlikte uygulanması hiperkalemi riskini artırır.

Sitostatikler, immüsupresanlar, prokainamid

ADE inhibitörlerinin bu ilaçlarla birlikte uygulanması lökopeni riskinde artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.4).

Diğer ajanlar

İndometazin, birlikte uygulandığında, hidroklorotiyazid ve lisinoprilin antihipertansif etkililiğini azaltabilir. Nonsteorid antiinflatuvar ilaçlar (NSAI) ile tedavi edilen ve böbrek fonksiyonu bozukluğu olan bazı hastalara lisinopril uygulanması, böbrek fonksiyonunu daha da bozabilir.

Alkol, barbitürat ya da narkotik ilaçlar

Hidroklorotiyazid, alkol, barbitürat ya da narkotiklerle birlikte kullanıldığında, ortostatik hipotansiyon görülebilir.

Aliskiren

ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak./1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.).

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik anlaşıldığında, mümkün olan en kısa zamanda lisinopril kullanımı bırakılmalıdır. 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, fetal kol-bacak kontraktürleri, kraniofasiyal deformasyonlar ve hipoplastik akciğer gelişimine neden olabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ortaya çıkan ADE inhibitörü maruziyetinde, renal fonksiyon ve kafatası ultrason kontrolü tavsiye edilir. Annesi ADE inhibitörü alan infantlar hipotansiyon açısından yakın takibe alınmalıdır.

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 intrauterin 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 fetüse olan potansiyel tehlikeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Hidroklorotiyazid:

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

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

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

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.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lisinopril ve/veya hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında istenmeyen etkiler gözlenmiş ve bildirilmiştir. Raporlama için aşağıdaki 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.

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Duygulanım değişiklikleri, depresif semptomlar.

Seyrek: Mental konfüzyon.

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: Miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay, muhtemelen yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyona ikincil (bkz. bölüm 4.4), çarpıntı ve taşikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyonu da içeren ortostatik etkiler

Yaygın olmayan: Raynaud sendromu

Solunum, göğüs ve mediasten hastalıkları

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: Hepatit, hepatoselüler veya kolestatik 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 hastalıkları

Yaygın: Böbrek disfonksiyonu.

Seyrek: Üremi, akut böbrek yetmezliği.

Çok seyrek: Oligüri/anüri.

Reprodüktif sistem 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.

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 ve hipokalemi), kolesterol ve trigliseridler düzeyinde artış, gut.

Psikiyatrik hastalıklar

Huzursuzluk, depresyon, uyku bozukluğu.

Sinir sistemi hastalıkları

İştah kaybı, parestezi, sersemlik hissi.

Göz hastalıkları

Ksantopsi, geçici bulanık görüş.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Vertigo.

Kardiyak hastalıklar

Postural hipotansiyon.

Vasküler hastalıklar

Nekrotizan anjitis (vaskülit, kütanöz vaskülit).

Solunum, göğüs ve mediasten hastalıkları

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, kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozusun reaktivasyonu, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz.

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Kas spazmı, kas güçsüzlüğü.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Böbrek disfonksiyonu, interstisyel nefrit.

Genel bozukluklar

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 (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

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.

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.

Hidroklorotiyazid doz aşımının ilave semptomları şunlardır; artmış diürez, bilincin baskılanması (koma dahil), konvülsiyonlar, parezi, kardiyak aritmiler ve böbrek yetmezliği. Bradikardi veya yaygın vagal reaksiyonlar atropin uygulanarak tedavi edilmelidir. Eğer birlikte dijital de uygulanmışsa, hipokalemi kardiyak aritmileri arttırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lisinopril ve diüretikler

ATC kodu: C09BA03

Etki mekanizması:

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 degradasyona 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 ile 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 üzerine hiç bir 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:

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (saat)	EAA (0-24 saat) (ng/saat/mL)	t1/2 (saat)
>80 mL/dakika	6	40.3	6	492±172	6.0±1.1
30-80 mL/dakika	6	36.6	8	555+/-364	11.8 ±1.9
5-30 mL/dakika	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 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

Emilim:

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

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

Yapılan hayvan deneylerinde lisinopril + hidroklorotiyazid kombinasyonu mutajenik etki göstermemiştir.

Lisinopril ile yapılan hayvan araştırmalarında, tümörojenik ya da karsinojenik etkisinin olmadığı ve fertilitate işlevlerini etkilemediği saptanmıştır.

Hidroklorotiyazid ile yapılan araştırmalar, hayvanlarda karsinojenik, genotoksik etkisinin olmadığını ve fertilitateyi etkilemediğini ortaya çıkarmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Dibazik kalsiyum fosfat anhidr
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tabletlik karton kutuda PVC/Al blister ambalaj.

6.6. Tıbbi ürünlerden 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 : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14 34460 Sarıyer/İstanbul

Tel No : (212) 362 18 00

Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2015/341

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ