

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELİX DUO 5 mg/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Her film kaplı tablette:

Ramipril.....5mg

Felodipin.....5mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz.....51.5mg

Sodyum alüminyum silikat...47mg

Sodyum stearil fumarat.....4.2mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kırmızımsı-kahverengi renkli, yuvarlak (yaklaşık 9 mm çapında) , bikonveks, bir yüzünde H/OE, diğer yüzünde 5 baskısı bulunan film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisi; Felodipin ya da ramipril monoterapisi ile kan basıncı yeterli düzeyde düşürülemeyen hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen günlük doz günde bir tablettir ve aynı zamanda kullanılabilecek maksimum dozdur.

Herbir etkin madde için dozun titre edilmesi önerilmektedir. Ancak klinik olarak uygun olduğunda, hastaların monoterapiden doğrudan sabit doz kombinasyon tedavisine geçirilmesi düşünülebilir.

Uygulama şekli:

DELİX DUO oral kullanım içindir. Tabletlerin aç iken veya fazla yağ ya da karbonhidrat içermeyen hafif yemeklerden sonra, yeterli miktarda su ile bütün olarak alınması önerilmektedir. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli ve çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

ADE inhibitörleri ile tedaviye başlandığında özellikle ilk haftalarda hastaların böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Aktif renin-anjiyotensin sistemine sahip hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 20-60 ml/dak) ve diüretik tedavisi gören hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda tedavi süresince böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. DELİX DUO ciddi derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 20 ml/dakika'nın altında olan) kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminant karaciğer nekrozu ve bazen ölüme neden olan bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ADE inhibitörleri alan ve sarılığın geliştiği veya karaciğer enzimlerinde belirgin artışın olduğu hastalarda, ADE inhibitörlerinin kullanımına son verilmeli ve hastalara uygun tedavi belirlenmelidir.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda temel karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve tedavi süresince tedaviye cevap ve metabolik etkiler izlenmelidir. DELİX DUO ciddi derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon ve ergenlerde:

Yeterli veri bulunmadığından DELİX DUO'nun çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Bu yaş grubunda doz ayarlaması gerekmemektedir. Yetişkinlere verilen dozlar uygulanabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DELİX DUO;

- Felodipine (veya diğer dihidropiridinlere), ramiprile, diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine veya tablet bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı duyarlı olduğu bilinen hastalarda,
- Anjiyoödem hikayesi bulunan hastalarda,
- Hemodinamik olarak stabil olmayan durumlarda, örn: kardiyovasküler şok, tedavi edilmeyen kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, stabil olmayan anjina pektoris, felç
- AV Blok II veya III hastalarında,
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatin klerensi <20 ml/dak) ve diyaliz hastalarında,
- Gebelikte,
- Emzirme döneminde

kontrendikedir

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anjiyoödem

ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında hastalarda anjiyoödem gelişimi, tedavinin hemen sonlandırılmasını gerektirir. Anjiyoödem dil, glotis veya larinkste (gırtlak) oluşabilir ve böyle bir durumda, acil önlemlerin alınması gerekir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, yüz, ekstremiteler, dudak, dil, glotis veya larinkste anjiyoödem bildirilmiştir. Bu tip durumlarda hastalara verilen tedavi, EKG ve kan basıncının kontrolü ile birlikte subkutan yoldan hemen uygulanan adrenalın 1:1000 çözeltisi (0.3-0.5 ml) veya 1 mg/ml adrenalinin (seyreltme talimatlarına bakınız) yavaş intravenöz uygulananını içermelidir ancak

tedavi bununla sınırlı değildir. Hasta derhal hastaneye kaldırılmalı ve en az 12-24 saat süreyle izlenmelidir. Hastalar semptomlar tamamen kayboluncaya kadar taburcu edilmemelidirler.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda (mide bulantısı veya kusmanın eşlik ettiği veya etmediği) karın ağrısı rapor edilmiştir, ancak bu hastaların bazılarında anjiyoödemi hikayesi bulunmamaktadır ve CI-esteraz düzeyleri normaldir. Anjiyoödem, aralarında CT-tarama veya ultrasonun da bulunduğu prosedürler veya cerrahi işlemlerde teşhis edilmekte ve bu semptomlar ADE inhibitörlerinin sonlandırılması ile düzeltilmektedir. İntestinal anjiyoödem, karın ağrısı bildirilen ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ayırıcı tanıya ilave edilmelidir.

Siyah ırktan olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, ADE inhibitörleri ile tedavi edilen siyah renkli hastalarda anjiyoödem olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonları

ADE inhibitörleri ile tedaviye başlandığında özellikle ilk haftalarda, hastaların böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Aktif renin-anjiyotensin sistemine sahip hastalarda, dikkatli olunmalıdır.

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi 20-60 ml/dak) ve diüretik tedavisi gören hastalarda, dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda tedavi süresince böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Hiperkalemi

Ramipril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum düzeylerinde artış bildirilmiştir. Hiperkalemi geliştirme riski bulunan hastalar arasında, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus hastalığı olanlar veya birlikte potasyum tutucu diüretikler veya potasyum destekleyicileri veya potasyum içeren tuz bileşenleri kullananlar veya serum potasyum düzeyindeki artış ile ilintili diğer ilaçları (örn: heparin) alan hastalar yer alır. Yukarıda bahsi geçen ilaçların birlikte kullanımı gerekmezse, serum potasyum düzeyinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Proteinüri

Özellikle böbrek fonksiyon yetmezliği olan veya yüksek dozlarda ADE inhibitörleri kullanan hastalarda görülür.

Renovasküler hipertansiyon / renal arter stenozu

Renovasküler hipertansiyonlu hastalar ve var olan bilateral renal arter stenozu veya soliter böbrek arter stenozu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ciddi hipotansiyon ve böbrek yetmezliğinde artma riski bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonlarında kayıp, tek taraflı böbrek arter stenozlu hastalarda bile, serum kreatininde hafif değişikliklerle başlayabilir.

Yakın zamanda böbrek nakli yaptıran hastalarda DELIX DUO uygulamasına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılıkla başlayan ve fulminan karaciğer nekrozu ve (bazen) ölüm ile seyreden sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. Sarılık görülen veya karaciğer enzimleri belirgin oranda artan ADE inhibitörleri alan hastalarda, ADE inhibitörü kullanımı bırakılmalı ve hastalar uygun olarak takip edilmelidir.

Cerrahi işlem/Anestezi

Cerrahi işlem ya da kan basıncını azaltan anestetik ilaçların uygulandığı hastalarda hipotansiyon gelişebilir. Hipotansiyon olursa hacim genişleticilerle düzeltilebilir.

Aortik Stenoz / Hipertrofik kardiyomyopati

ADE inhibitörleri, sol ventriküler giriş ve çıkışın engellendiği hemodinamik hastalarda (örneğin ; mitral ve aort kapağı stenozu, obstrüktif kardiyomyopati) dikkatle uygulanmalıdır. Tedavinin başında özel medikal gözetim gerekmektedir.

Semptomatik Hipotansiyon

Yüksek dozlarda loop diüretikleri ile tedavi edilen hastalarda ya da hiponatremili veya azalan böbrek fonksiyonu olanlarda, başlangıç dozunun uygulanmasından sonra, özellikle kalp yetmezliği olan hastalarda (böbrek yetmezliği olan veya olmayan) semptomatik hipotansiyon gözlenebilir. Bu nedenle DELİX DUO bu tip hastalara dikkatle değerlendirildikten ve herbir etkin madde dozu ayarlandıktan sonra verilmelidir. DELİX DUO stabil dolaşıma sahip hastalarda uygulanmalıdır (Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar). Kalp ve böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda, özellikle diüretik tedaviye, tuz kısıtlamasına, diyare veya kusmaya bağlı olarak kan basıncının azaldığı hastalarda hipotansiyon oluşabilir.

Kan basıncında istenmeyen miktarda azalma riskine sahip hastalar (örn: koroner veya serebrovasküler yetmezliği olanlar) tek başına ramipril ve felodipin ile tedavi edilmelidirler. Eğer DELİX DUO içeriğindeki dozlarla yeterli ve stabil kan basıncı elde edilirse, hastalar bu kombinasyon tedavisine geçirilebilir. Bazı durumlarda felodipin taşikardi ile birlikte hipotansiyona neden olabilir ve bu durumda anjina pektoris oluşumuna neden olabilir.

Nötropeni/ Agranülositoz

DELİX DUO, agranülositoz ve nötropeniye neden olabilir. Bu istenmeyen etkiler diğer ADE inhibitörleri kullanan hastalarda da belirlenmiştir. Bu etkiler nadir olarak komplike olmayan hastalarda fakat özellikle kolajen vasküler hastalık (örneğin sistemik lupus eritematoz, skleroderma) ve immunosupresif ajanlar ile ilişkili olduğunda, daha sık olarak belli derecede renal yetmezliğe sahip olan hastalarda belirlenmiştir. Kolajen vasküler hastalığı olan ve özellikle bu hastalığı bozulan böbrek fonksiyonları ile ilişkilendirilen hastalarda, akyuvarların izlenmesi düşünülmelidir. ADE inhibitörlerinin kullanımının sonlandırılması ile nötropeni ve agranülositoz düzelmektedir. DELİX DUO ile tedavi sırasında ateş, lenf nodüllerinde şişme ve/veya boğazda inflamasyon olması durumunda tedavi eden doktora bilgi verilmeli ve hemen beyaz kan hücreleri sayımı değerlendirilmelidir.

Öksürük

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin sonlandırılması ile yokolan kuru öksürük oluşabilmektedir.

ADE inhibitörleri ve antidiyabetiklerle birlikte kullanımı

ADE inhibitörlerinin antidiyabetiklerle (insülin ve oral antidiyabetikler) birlikte kullanımı hipoglisemi riski ile birlikte artan hipoglisemik etkiye neden olmaktadır. Bu etki tedavinin başında ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda daha belirgindir.

Felodipin CYP3A4 ile metabolize olur. Bu nedenle DELİX DUO'nun CYP3A4 inhibitörü ve indükleyicisi olan diğer tıbbi ürünlerle kullanımından kaçınılmalıdır. Aynı sebepten ötürü, greyfurt suyu ile birlikte alınımından da kaçınılmalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Lityum

Lityum ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

LDL- aferez

ADE inhibitörlerinin ekstrakorporeal tedavilerle birlikte kullanımından, bu tip uygulamalar kanın negatif yüklü yüzeylerle etkileşmesine ve bu da ciddi anafilaktik reaksiyonlara neden olabileceğinden, kaçınılmalıdır. Bu tip ekstrakorporeal tedaviler diyaliz veya belli yüksek akışlı (örn: poliakrilonitril) membranlar ve dekstran sülfatla düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi ile birlikte hemofiltrasyonu içermektedir.

Desensitizasyon tedavisi

Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi; zehirli etki oluşturan ısırıklar (örn: arı veya eşek arısı) sonucu anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların şiddeti artabilmektedir.

Etnik farklılıklar

Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi; ramiprilin siyah insanlardaki kan basıncı düşürücü etkisi, siyah olmayan insanlara göre daha azdır. Bu durum büyük bir olasılıkla siyah hipertansif popülasyonda oldukça sık gözlenen düşük renin fazı ile ilişkilidir.

Çocuklar , kreatinin klerensi 20 ml/dakikanın altında olan hastalar ve diyaliz hastaları

Herhangi bir deneyim bulunmadığından, DELİX DUO bu hasta gruplarında kullanılmamalıdır.

Laktoz

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetersizliği veya glukoz galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum

Bu ürün 47mg sodyum alüminyum silikat 4.2mg sodyum stearil fumarat içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanımı önerilmeyen ilaçlar

Potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler: Serum potasyum konsantrasyonlarında artış beklenmelidir. Potasyum tutucu diüretiklerle (örn: spironolakton, triamteren veya amilorid) veya potasyum tuzları ile birlikte kullanımı, serum potasyum düzeylerinin yakından izlenmesini gerektirir.

Felodipin CYP3A4 substratıdır. CYP3A4'ü indükleyen veya inhibe eden ilaçlar felodipin plazma konsantrasyonu üzerinde etkilidir.

Sitokrom P450 3A4'ü indükleyerek felodipinin metabolizmasını artıran ilaçlar arasında karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve rifampinin yanı sıra St. Johns Wort (*Hypericum perforatum*) yer alır. Felodipinin karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ile birlikte uygulanmasında eğri altındaki alan (EAA) % 93 ve C_{maks} % 82 artar. St. Johns Wort ile birlikte kullanımında benzer bir etki beklenir. CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sitokrom P450 3A4 potent inhibitörleri ; azol antifungalleri, makrolid antibiyotikleri, telitomisın ve HIV proteaz inhibitörlerini içermektedir. Felodipin ve itrakonazolün birlikte kullanımı süresince, C_{maks} 8 kat ve EAA 6 kat artmıştır. Felodipinin eritromisin ile birlikte kullanımında C_{maks} ve EAA yaklaşık 2.5 kat artmaktadır. Potent CYP3A4 ile kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Greyfurt suyu sitokrom P450 3A4'ü inhibe eder. Felodipinin greyfurt suyu ile birlikte uygulanması felodipinin C_{maks} ve EAA'yı 2 kat artırmaktadır. Bu nedenle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Birlikte kullanımında dikkat gerektirenler

Lityum:

Lityum atılımı ADE inhibitörleri ile azalabilir. Bu durum lityum toksisitesine neden olabilir. Bu nedenle lityum seviyeleri izlenmelidir.

Antihipertansif ajanlar ve kan basıncını düşüren diğer bileşenler (örn: nitratlar, antipsikotikler, narkotikler, anestetikler):

DELİX DUO'nun antihipertansif etkiyi artırma etkisi dikkate alınmalıdır.

Kan basıncını değiştiren, allopurinol, immünosupresanlar, kortikosterodler, prokainamid, sitostatikler ve diğer bileşenler:

Hematolojik reaksiyonların olasılığında artış.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) :

Ramiprilin etkisinde azalma beklenmelidir. Ayrıca, ADE inhibitörleri ve benzeri ilaçlar ile birlikte uygulandığında, böbrek fonksiyonları daha da bozulabilir ve serum potasyum düzeyleri artar.

Vazopresör semptomimetikler:

Vazopresör semptomimetikler DELİX DUO'nun antihipertansif etkilerini artırabilir. Kan basıncının izlenmesi önerilmektedir.

İnsülin, metformin, sülfonilüreler:

ADE inhibitörleri ve antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanımı, hipoglisemi riski ile birlikte artan hipoglisemik etkiye neden olmaktadır. Bu etki daha çok tedavinin başında görülür.

Teofilinler:

Felodipin ve oral teofilinlerin birlikte uygulanması teofilin absorpsiyonunu yaklaşık % 20 artırmaktadır. Bu klinik olarak çok önemli değildir.

Takrolimus:

Felodipin takrolimus konsantrasyonunu artırabilir. Birlikte kullanıldığında takrolimus serum konsantrasyonu takip edilmeli ve takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

Heparin:

Serum potasyum konsantrasyonunda artış görülebilir

Tuz:

Artan diyet tuzu alımı DELİX DUO'nun antihipertansif etkisini artırabilir.

Alkol:

Artan vazodilatasyon. DELİX DUO'nun antihipertansif etkisi artabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonel/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DELIX DUO gebelik veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlara DELIX DUO dahil, bu gruptaki ilaçların gebelik süresince ortaya çıkabilecek potansiyel riskleri konusunda bilgi verilmelidir. Tedavi sırasında gebelik fark edilecek olursa, DELIX DUO kullanımı mümkün olan en kısa zamanda durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi

DELIX DUO'nun gebelikte kullanımı kontrendikedir. Kalsiyum antagonistleri doğum sırasında uterusun kasılmalarını inhibe edebilir. Doğumun uzun dönem gebelikte geciktiğini gösterir veri bulunmamaktadır. Anne hipotansif ise ve periferik vazodilatasyon yoluyla kan akımının dağılımı nedeniyle uterus perfüzyonunun azalması mevcut ise fetal hipoksi riski bulunabilir.

Ramiprilin insanlarda gebelikte kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. ADE inhibitörleri, gebe kadınlara uygulandığında, plasentayı geçer ve fetal ve doğum sonrası morbidite ve mortaliteyi artırabilir.

ADE inhibitörlerinin ikinci ve üçüncü trimesterlerde gebe kadınlara uygulanması, yeni doğanda hipotansiyon, böbrek yetmezliği, yüz veya kemik anormallikleri ve-veya ölüme neden olabilmektedir. Fetusün renal fonksiyonunda azalmayı yansıtan maternal oligohidramniyoz da bildirilmiştir. Hamileliğin ilk dönemiyle sınırlı olarak DELIX DUO kullanımının fetus üzerinde istenmeyen etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Ramiprilin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak felodipin insan sütüne geçmektedir.

Bu nedenle DELIX DUO emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında kalsiyum antagonistleri embriyotoksik ve-veya teratojenik etkiler göstermektedir. Özellikle bazı türlerde distal iskelet bozuklukları oluşumu rapor edilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, araç veya makine kullanırken dikkatli olunması önerilir. Kan basıncının düşmesi hastanın konsantrasyonunu, hareketini ve dolayısıyla şehir trafiğine etkin olarak katılmasını veya makinaların kullanımını güçleştirebilir. Hastalar bu durumlarda, araç ve makine kullanmamaları yönünde uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

DELIX DUO kullanımına bağlı olarak bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık sıralamasına göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$)

Felodipin kullanımına bağlı istenmeyen etkiler:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Empotans/ Cinsel işlev bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Başağrısı

Yaygın olmayan: Başdönmesi, parestezi

Seyrek: Senkop

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kızarıklık, periferik ödem

Çok seyrek: Lökositoklastik vaskülit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, karın ağrısı

Seyrek: Kusma

Çok seyrek: Gingival hiperplazi, gingivitis

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok seyrek: Artan karaciğer enzimleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Fotoduyarlılık reaksiyonları, anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji, miyalji

Renal ve üriner hastalıklar

Çok seyrek: Polaküri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Çok seyrek: Ateş

Ramipril kullanımına bağlı istenmeyen etkiler:

Tetkik ve Elektrolit Dengesi

Yaygın olmayan: Serum üre ve serum kreatininde artış

Seyrek: Serum potasyumda artış, pankreatik enzim düzeylerinde artış

Çok seyrek: Serum sodyumda azalma, antinökleer antikorlarda artan titre

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Alyuvar sayısında ve hemogloblin içeriğinde azalma, akyuvar ve kan trombosit sayımında azalma

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni, kemik iliği depresyonu, hemolitik anemi, eozinofili, SR artışı, lökositoz

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Sinirlilik, depresyon hali, huzursuzluk, konfüzyon, uyku bozuklukları, endişe hissi, somnolans, azalan libido

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Başağrısı, denge bozukluğu, tepki bozuklukları

Seyrek: Başdönmesi, senkop, tremor, tat ve koku almada bozukluk, tat kaybı

Çok seyrek: Parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit

Seyrek: Görüş bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Tinitus, işitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Ciddi hipotansiyon, palpitasyon, bozulmuş ortostatik düzen, anjina pektoris, kardiyak aritmiler

Çok seyrek: Miyokard iskemisi, miyokard infarktüsü, kardiyovasküler şok, koroner yetmezlik

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Kuru öksürük

Seyrek: Sinüzit, bronşit, bronkospazm, dispne, astımın şiddetlenmesi, rinit

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Periferik ödem, kızarıklık

Çok seyrek: Vasküler stenozise bağlı perfüzyon bozukluklarında artış, Raynaud fenomeninde artış ya da presipitasyon, vaskülit, geçici iskemik atak, iskemik felç, serebral iskemi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı

Seyrek: Ağızda kuruluk, glosit, oral kavite ve gastrointestinal kanalda inflamatuvar reaksiyonlar, karında rahatsızlık, gastrik ağrı, sindirim rahatsızlıkları, konstipasyon, diyare, kusma

Çok seyrek: Ileus, intestinal anjiyoödem

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde ve/veya billirubin serum düzeylerinde artış, kolestatik sarılık

Çok seyrek: Pankreatit, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler veya kolestatik hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, döküntü, kaşıntı, ürtiker

Çok seyrek: Makülopapuler döküntü, pemfigus, psoriazisin artışı, psoriaziform, pemfigoid veya likenoid egzantema, enantema, eritem multiform, Steven-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, alopesi, onikoliz, foto hassasiyet reaksiyonları

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Kas krampları

Çok seyrek: Miyalji, artralji, miyozit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Gecici empotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Güçsüzlük, sersemleme, başdönmesi

Seyrek: Yorgunluk, terleme

Çok seyrek: Ateş

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, aşırı periferik vazodilatasyonla birlikte belirgin hipotansiyon, bradikardi, şok, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Doz aşımı durumunda, gastrik lavaj, adsorban ve/veya sodyum sulfat uygulanımı (mümkünse ilk 30 dakikada) gibi primer detoksifikasyon düşünülmelidir. Hipotansiyon durumunda, sıvı ve tuz verilmesinin yanı sıra α_1 -adrenerejik sempatomimetikler ve anjiyotensin II uygulanması düşünülmelidir. Bradikardi ve aşırı vagal reaksiyonlar atropin uygulaması ile tedavi edilebilir.

Diüzeze zorlamanın, üre pH'nı değiştirmenin, hemofiltrasyonun veya ramipril veya ramiprilatin eliminasyonunu hızlandırmak için diyalizin etkileri üzerine veri bulunmamaktadır. Diyaliz ya da hemofiltrasyon düşünülmeğe, yüksek akıntılı membrandan anafilaktik reaksiyon riski düşünülmelidir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihipertansif İlaçlar

ATC kodu: C09B B05

Etki Mekanizması:

DELIX DUO bileşiminde yer alan kalsiyum antagonisti felodipin ve ADE inhibitörü ramipril, periferik kan damarlarını genişleterek, kan basıncını düşürür. Kalsiyum antagonistleri arteriyal kanalları genişletirken ADE inhibitörleri hem arteriyal hem de venöz kanalları genişletir. Vazodilatasyon ve buna bağlı olarak kan basıncındaki azalma, sempatik sinir sisteminin ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna neden olabilir. ADE'nin inhibisyonu plazma anjiyotensin II'de düşüş ile sonuçlanır.

Tek doz DELIX DUO'nun antihipertansif etkisi, uygulamadan 1 – 2 saat sonra başlar. En yüksek antihipertansif etkiye 2-4 hafta içinde ulaşılır ve uzun süreli tedavilerde bu etki devam eder. Kan basıncındaki azalma, 24 saat süresince sağlanır. Morbidite ve mortalite verileri bulunmamaktadır.

Felodipin, vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkisiyle periferik vasküler direnci azaltarak, arteriyal kan basıncını düşüren, seçici bir vasküler kalsiyum antagonistidir. Arteriyollerdeki düz kaslara yönelik seçiciliği nedeniyle, terapötik dozlardaki felodipinin, kalp kasılmasına veya iletme direkt etkisi bulunmamaktadır. Renal vasküler direnç, felodipin kullanımı ile azalır. Normal glomerüler filtrasyon hızı felodipin kullanımından etkilenmez, ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda, glomerüler filtrasyon hızı artabilir. Felodipin hafif natriüretik/diüretik etki gösterir ve sıvı birikimi oluşmaz.

Ramipril, aktif metaboliti güçlü ve uzun etkili ADE inhibitörü ramiprilata hidrolize olan bir ön ilaçtır. Plazma ve dokuda ADE, anjiyotensin I'in vazokonstrüktör anjiyotensin II'ye dönüşümünü ve vazodilatör bradikininin yıkımını katalize eder. ADE inhibitörü ile başlayan vazodilatasyon yüklemesi öncesi ve sonrası kan basıncını düşürür. Anjiyotensin II aynı zamanda aldosteron salgılamasını stimüle ettiğinden ramiprilat aldosteron salgılamasını azaltır. Ramipril renal plazma akışında veya glomerüler filtrasyon hızında major değişikliğe neden olmaksızın periferik arteriyal direnci azaltır. Hipertansif hastalarda ramipril, supin ve ayaktaki pozisyondaki kan basıncını kalp atışında herhangi bir artış olmaksızın düşürür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Felodipin

Emilim:

Felodipinin biyoyararlanımı yaklaşık %15'dir ve yiyeceklerle birlikte alımı biyoyararlanımını etkilemez. Doruk plazma konsantrasyonuna 3-5 saat sonra ulaşılır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 99'undan fazladır. Kararlı durumdaki dağılım hacmi 10 l/kg'dır. Eliminasyon fazındaki felodipinin yarılanma ömrü yaklaşık 25 saattir ve kararlı duruma 5 gün sonra ulaşılır. Uzun dönem tedavide birikme riski bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Felodipin karaciğerde metabolize olur ve tanımlı tüm metabolitlerinin vazodilatör etkisi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Ortalama klerensi 1200 ml/dakika'dır. Yaşlı hastalardaki azalan klerens felodipinin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Bununla beraber yaş, plazma konsantrasyonları arasındaki bireysel farklılığı kısmen açıklar. Verilen dozun yaklaşık %70'i metabolitleri halinde

idrarla ve %10'u feçesle atılmaktadır. Dozun % 0.5'inden daha azı değişmeden idrarla atılmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki yetmezlik, felodipinin plazma konsantrasyonunu etkilememektedir.

Ramipril

Ramiprilatın farmakokinetik parametreleri ramiprilin intravenöz uygulamasını takiben belirlenmektedir.

Emilim:

Ramiprilin oral alımını takiben ramiprilatın biyoyararlanımı yaklaşık % 28'dir. 2.5 mg ramiprilin intravenöz uygulamasını takiben dozun yaklaşık % 53'ü ramiprilata dönüşür. Ramiprilatın en yüksek serum konsantrasyonuna uygulamadan 2-4 saat sonra ulaşılır. Yiyeceklerle birlikte alımı emilim ve biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Ramiprilatın protein bağlama oranı yaklaşık %55'dir. Dağılım hacmi yaklaşık 500 litredir. 5-10 mg tekrarlanan günlük dozda, etkin yarılanma ömrü 13-17 saattir. Kararlı duruma yaklaşık 4 gün sonra ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Ramipril karaciğerde metabolize olur ve aktif metaboliti ramiprilatın yanı sıra farmakolojik olarak inaktif metabolitler de belirlenmiştir. Karaciğer fonksiyonlarında yetmezlik olan hastalarda aktif metabolit ramiprilat oluşumu azalabilir.

Eliminasyon:

Metabolitleri esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Renal klerensi 70-100 ml/dakika'dır ve toplam klerens yaklaşık 380 ml/dakika'dır. Böbrek fonksiyonlarındaki yetmezlik ramiprilatın eliminasyonunu ve idrarla atılımını yavaşlatır.

Kombinasyon ürününün özellikleri

DELIX DUO'da ramipril, ramiprilat ve felodipinin farmakokinetikleri tek başına alınan felodipin uzatılmış salımlı tablet ve ramipril tablete göre temelde değişmemiştir. Felodipin ramiprilatın neden olduğu ADE inhibisyonunu etkilememektedir. Sabit dozda kombine tabletler serbest dozda kombinasyonlarla biyoeşdeğer kabul edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve maymunlar üzerinde felodipin ve ramipril kombinasyonu kullanılarak yürütülen tekrarlanan doz toksisite çalışmaları sonucunda sinerjistik bir etki görülmemiştir.

Felodipin ve ramipril için klinik dışı veriler, genotoksitesisi ve kanser oluşturma potansiyeli üzerine konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir tehlike içermemektedir.

Üreme toksisitesi

Felodipin: Sıçanlarda fertilitate ve genel üreme performansı üzerine yapılan çalışmalarda, zor doğum /artan fetal ölüm ve erken postnatal ölümle sonuçlanan uzayan partürisyon gözlenmiştir. Tavşanlarda üreme toksisite çalışmaları anne/baba hayvanların meme bezlerinin doza bağlı olarak geri dönüşümlü genişlemesini ve fetuslarda doza bağlı dijital anomalileri göstermiştir.

Ramipril: Sıçanlar, tavşanlar ve maymunlar üzerindeki çalışmalar teratojenik bir etki göstermemektedir. Gebelik ve laktasyon sırasında verilen günlük dozlar döllerde geri dönüşümü olmayan renal pelvis dilatasyonu oluşturmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Hiproloz
Hipromelloz
Demir oksitler (E172)
Laktoz, susuz
Makrogol 6000
Makrogolgliserol hidrosistearat
Mısır nişastası
Parafin
Propil gallat
Sodyum alüminyum silikat
Sodyum stearyl fumarat
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3.Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren Al/PVC/PVDC blister ambalajda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0 212 339 10 00
Faks: 0 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

2017/303

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

12.05.2017