

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DELİX FORTE 5 mg/10 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir sert kapsül 5 mg amlodipine eşdeğer 6,934 mg amlodipin besilat ve 10 mg ramipril içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

İçinde beyaz veya beyaza yakın renkte toz bulunan, kapağı opak koyu pembe renkte, gövdesi opak beyaz renkte, 1 no'lu sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkinlerde hipertansiyonun tedavisi.

DELİX FORTE, aynı dozda eş zamanlı verilen ramipril ve amlodipin ile kan basıncı yeterince kontrol altında olan hastalarda ikame tedavi olarak endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DELİX FORTE hipertansiyon tedavisine başlarken kullanılmamalıdır. Her bileşenin dozu hasta profiline ve kan basıncı kontrolüne göre bireye özel belirlenmelidir.

Eğer doz değişikliği gerekirse önce ramipril ve amlodipin bileşenleri ayrı ayrı kullanılarak doz rejimi bireysel olarak belirlenmelidir ve kesinleştikten sonra DELİX FORTE'ye geçilebilir.

Önerilen doz günde bir sert kapsüldür (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). En yüksek günlük doz bir adet 10mg/10mg sert kapsüldür.

Uygulama şekli:

Gıdalar ramipril ve amlodipin emilimini etkilemediğinden DELİX FORTE öğünlerden

bağımsız olarak alınabilir. DELİX FORTE'nin günün aynı saatinde oral yoldan alınması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ideal başlangıç dozu ve idame dozunu bulmak için her hastada amlodipin ve ramipril bileşenleri ayrı ayrı kullanılarak doz ayarlanmalıdır.

Ramipril bir miktar diyaliz edilebildiğinden bu tıbbi ürün hemodiyaliz yapıldıktan birkaç saat sonra uygulanmalıdır.

Amlodipin diyaliz edilemez. Amlodipin diyalize giren hastalara özel dikkatle uygulanmalıdır. DELİX FORTE ile tedavi sırasında böbrek işlevleri ve serum potasyum düzeyleri izlenmelidir. Böbrek işlevleri bozulursa DELİX FORTE kesilmelidir ve bileşenler üzerinde gerekli düzenlemeler yapılarak değiştirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Amlodipin: Karaciğer işlevleri bozulmuş hastalarda amlodipinin yarı ömrü uzamıştır ve EAA değerleri daha yüksektir; doza dair öneride bulunulmamıştır. Bu nedenle amlodipin doz aralığının en düşük düzeyinde başlanmalı ve hem tedavi başlangıcında hem de doz arttırırken dikkatli olunmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş doz arttırımı ve dikkatli izlem gerekebilir.

Ramipril: Günlük en yüksek ramipril dozu 2,5 mg'dır. Bu ürün 10 mg ramipril içerdiği için, karaciğer yetmezliğinde kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

DELİX FORTE'nin çocuklarda güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir.

Mevcut güncel veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de sunulmuştur fakat pozolojiye dair herhangi bir öneride bulunulamaz.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda daha düşük başlangıç dozu önerilmektedir ve doz artışı dikkatle yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Ramipril, amlodipin, diğer ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri, dihidropiridin türevleri veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Ramipril

- DELİX FORTE ile aliskiren-içeren ürünlerin eş zamanlı kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 mL/dk/1,73 m²) bulunan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Anjiyoödem öyküsü (herediter, idiyopatik veya geçmişte ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistlerine bağlı anjiyoödem).
- Kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına neden olan ekstrakorporel tedaviler (bkz. Bölüm 4.5).

- Renal arterin hemodinamik stenozu, önemli düzeyde bilateral renal arter stenozu veya tek işlevsel böbrekte renal arter stenozu.
- Gebelikte.
- Hipotansif veya hemodinamik açıdan stabil olmayan durumlar.
- Diyabetik nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin II reseptör antagonisti (AIIRA) ile birlikte kullanım.
- Eş zamanlı sakubitril/valsartan tedavisi kullanımı.

Amlodipin

- Ciddi hipotansiyon.
- Şok (kardiyojenik şok dahil).
- Sol ventrikül çıkışında akım obstrüksiyonu (örn. yüksek derecede aort stenozu).
- Akut miyokart infarktüsü sonrasında hemodinamik açıdan stabil olmayan kalp yetmezliği.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eş zamanlı olarak diüretik tedavisi alan hastalarda, hacim ve/veya tuz kaybı olabileceği için, dikkatli olunması önerilmektedir. Böbrek işlevleri ve serum potasyumu izlenmelidir.

Ramipril

Özel popülasyonlar

Gebelik

Gebelik sırasında ADE inhibitörleri başlanmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebelik planlayan hastaların, gebelikte kullanıma uygunluğu kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip başka anti-hipertansif tedavilere geçmesi sağlanmalıdır. Gebelik saptandığında ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygun görüldüğü takdirde başka bir tedavi başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Hipotansiyon açısından özellikle risk altındaki hastalar

- *Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi fazla aktif hastalar:*

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi fazla aktif hastalarda, özellikle bir ADE inhibitörü veya eş zamanlı diüretik ilk kez verildiğinde veya dozu ilk kez arttırıldığında, kan basıncında akut bariz düşüş ve böbrek işlevlerinde bozulma riski vardır.

Örneğin şu hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde anlamlı aktivasyon beklenmelidir ve kan basıncı takibini kapsayan tıbbi gözlem gereklidir:

- ağır hipertansiyonu olan hastalar.
- dekompanze konjestif kalp yetmezliği olan hastalar.
- hemodinamik açıdan etkili sol ventrikül giriş veya çıkış akımı engeli (örn. aort veya mitral kapak stenozu) olan hastalar.
- tek taraflı renal arter stenozu olup ikinci böbreği işlevsel olan hastalar.
- karaciğer sirozu ve/veya asit olan hastalar.

- büyük cerrahi girişim yapılan veya anestezi sırasında hipotansiyona neden olan ajanlar uygulanan hastalar.

Genellikle tedaviye başlamadan önce dehidratasyon, hipovolemi veya tuz kaybının düzeltilmesi önerilmektedir (ancak kalp yetmezliği olan hastalarda bu tür düzeltme uygulaması hacim yüklenmesi riskine karşı tartılmalıdır).

- *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.

- *Miyokard infarktüsü sonrasında geçici veya kalıcı kalp yetmezliği.*
- *Akut hipotansiyon durumunda kardiyak veya serebral iskemi riski olan hastalar*
Tedavinin ilk evresi özel tıbbi gözetim gerektirir.

Yaşlılar

Yaşlılarda daha düşük başlangıç dozu önerilmektedir ve doz artışı dikkatle yapılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.2).

Cerrahi

Ramipril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavinin mümkünse cerrahiden bir gün önce kesilmesi önerilmektedir.

Böbrek işlevlerinin izlenmesi

Böbrek işlevleri tedavi öncesinde ve sırasında değerlendirilmeli ve dozaj özellikle tedavinin ilk haftalarında ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle dikkatli izlem gereklidir (bkz. Bölüm 4.2). Özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda veya böbrek nakli sonrasında böbrek işlevlerinin bozulması riski vardır.

Anjiyoödem

Ramipril gibi ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu risk aynı zamanda mTOR (rapamisin'inin memeli hedefi) inhibitörleri (örn. temsirolimus, everolimus, sirolimus) veya vildagliptin gibi ilaçları alanlarda daha yüksek olabilir. Anjiyoödem (örn. solunum yetmezliği ile birlikte veya solunum yetmezliği olmaksızın havayollarının veya dilin şişmesi) durumunda ramipril kesilmelidir.

Derhal acil tedavi başlanmalıdır. Hastalar en az 12 ila 24 saat gözlem altında tutulmalıdır ve

belirtiler tamamen düzeldikten sonra taburcu edilmelidir.

Ramipril gibi ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastalar karın ağrısı (bulantı veya kusma olarak veya olmaksızın) ile başvurmuştur.

Desensitizasyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar

ADE inhibisyonu etkisiyle böcek venomu ve diğer alerjenlere karşı anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonların olasılığı ve şiddeti artmaktadır. Desensitizasyon öncesinde ramiprilin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir.

Elektrolit izlemi: Hiperkalemi

Ramipril gibi ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda hiperkalemi izlenmiştir. Hiperkalemi gelişmesi riski bulunan hastalar arasında böbrek yetmezliği olan, yaşlı (> 70 yaş), kontrol altında olmayan diabetes mellitus hastaları, hipoaldosteronizm veya potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler ve diğer plazma potasyumunu arttıran etken maddeler (örn. trimetoprim/sülfametoksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol) kullananlar veya dehidratasyon, akut kardiyak dekompenzasyon, metabolik asidoz gibi durumları olan hastalar yer alır. Eğer yukarıda belirtilen ajanların eş zamanlı kullanımı uygun görülürse serum potasyumunun düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Elektrolit izlemi: Hiponatremi

Ramipril tedavisi alan bazı hastalarda Uygunsuz Anti-diüretik Hormon Sendromu (SIADH) ve buna bağlı hiponatremi izlenmiştir. Yaşlılarda ve hiponatremi riski olan diğer hastalarda serum sodyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Nötropeni/agranülositoz

Nötropeni/agranülositoz yanı sıra trombositopeni ve anemi nadiren görülmüştür ve ayrıca kemik iliği depresyonu da bildirilmiştir. Olası lökopeninin saptanması için beyaz küre sayısının izlenmesi önerilmektedir. Tedavinin başlangıç evresinde ve böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda, eşlik eden kolajen hastalığı (örn. lupus eritematosus veya skleroderma) olanlarda ve kan tablosunda değişikliğe neden olabilecek tıbbi ürünler kullanan tüm hastalarda daha sık izlem yapılması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Etnik farklılıklar

ADE inhibitörleri siyahi hastalarda siyahi olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödeme neden olmaktadır. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi ramipril, olasılıkla siyahi hipertansif popülasyonda düşük renin düzeyli hipertansiyon prevalansının daha yüksek olması nedeniyle, siyahi kişilerde siyahi olmayanlara göre kan basıncını düşürmede daha az etkili olabilir.

Öksürük

ADE inhibitörleri kullanımı ile öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak öksürük kuru, inatçıdır ve tedavi kesildikten sonra geriler. Öksürüğün ayırıcı tanısı kapsamında ADE inhibitörüne bağlı öksürük dikkate alınmalıdır.

Amlodipin

Hipertansif krizde amlodipinin güvenlik ve etkililiği gösterilmemiştir.

Özel popölasyonlar

Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Ağır kalp yetmezliği (NYHA sınıfı III ve IV) olan hastalarda yapılmış uzun süreli plasebo-kontrollü bir çalışmada bildirilen akciğer ödemi insidansı amlodipin tedavisi alan grupta plasebo alanlara göre yüksektir (bkz. Bölüm 5.1). Amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri, gelecekte kardiyovasküler olay ve mortalite riskini arttırılabileceği için konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer işlevleri bozulmuş hastalarda amlodipinin yarı ömrü uzamıştır ve EAA değerleri daha yüksektir; doza dair öneride bulunulmamıştır. Bu nedenle amlodipin doz aralığının en düşük düzeyinde başlanmalı ve hem tedavi başlangıcında hem de doz arttırırken dikkatli olunmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş doz arttırımı ve dikkatli izlem gerekebilir.

Sabit kombinasyon ürünü 10 mg ramipril içerdiği ve karaciğer yetmezliği için maksimum doz 2,5 mg olduğu için, bu hastaları tedavi ederken özellikle dikkatli olunmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ramiprilin günde 2,5 mg'dan yüksek dozlarda kullanılması önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği

Amlodipin bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonu değişiklikleri böbrek yetmezliği derecesi ile ilintili değildir Amlodipin diyaliz edilemez.

Yaşlılar

Yaşlılarda daha düşük başlangıç dozu önerilmektedir ve doz arttırımı dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ramipril

Kontrendike olan kombinasyonlar

Şiddetli anafilaktoid reaksiyon riskinde artış nedeniyle, kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına neden olan, yüksek akımlı membranlar (örn. poliakrilonitril membranlar) ile diyaliz veya hemofiltrasyon gibi ekstrakorporel tedaviler ve dekstran sülfat ile düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi (bkz. Bölüm 4.3). Eğer bu tedaviler gerekliyse farklı bir tür diyaliz membranı veya başka bir sınıftan antihipertansif ajan kullanılması dikkate alınmalıdır.

Aliskiren içeren ilaçlar

Ramiprilin aliskiren içeren ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanımı, diyabetes mellitus veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir ve diğer hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Kullanım önlemleri:

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) ikili blokajı

Klinik çalışma verileri, kombine olarak ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskiren kullanılması ile oluşan renin-anjiyotensin-aldosteron-sisteminin (RAAS) ikili blokajının, RAAS-etkili tek ajan kullanılmasına kıyasla hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek işlevinde azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olayların sıklığında artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Potasyum tuzları, heparin, potasyum-tutucu diüretikler ve plazma potasyumunu arttıran diğer etken maddeler (Anjiyotensin II antagonistleri, trimetoprim, takrolimus, siklosporin)

Hiperkalemi oluşabilir, bu nedenle serum potasyumunun yakından izlemi gereklidir.

Antihipertansif ajanlar (örn. diüretikler) ve kan basıncını düşürebilecek diğer maddeler (örn. nitratlar, trisiklik antidepresanlar, anestezikler, akut alkol alımı, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin)

Hipotansiyon riski olasılığında artış beklenmelidir (diüretikler için bkz. Bölüm 4.2).

Vazopresör semptomimetikler ve ramiprilin antihipertansif etkisini azaltabilecek diğer maddeler (örn. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin)

Kan basıncı izlemi önerilmektedir.

Allopurinol, immunosupresanlar, kortikosteroidler, prokainamid, sitostatikler ve beyaz küre sayısını etkileyebilecek diğer maddeler

Hematolojik reaksiyon olasılığında artış (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum tuzları

ADE inhibitörleri lityum atılımını azaltabilir ve bu nedenle lityum toksisitesi artabilir. Lityum düzeyleri izlenmelidir.

İnsülin dahil antidiyabetik ajanlar

Hipoglisemik reaksiyonlar oluşabilir. Kan şekeri izlemi önerilmektedir.

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ve asetilsalisilik asit

Ramiprilin antihipertansif etkisinde azalma beklenir. Ayrıca, ADE inhibitörleri ve NSAİİ'lar ile eş zamanlı tedavi böbrek işlevlerinin bozulmasına ve kanda potasyumun artmasına yol açabilir.

Trimetoprim ve sülfametoksazol ile sabit doz kombinasyonu (Ko-trimoksazol)

ADE inhibitörleri ile trimetoprim ve sülfametoksazol ile sabit doz kombinasyonlarını (ko-trimoksazol) kullanan hastalarda hiperkalemi insidansında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

mTOR inhibitörleri veya vildagliptin

Aynı zamanda mTOR inhibitörleri (örn. temsirolimus, everolimus, sirolimus) veya vildagliptin alan hastalarda anjiyoödem riski artabilir. Tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gıda

Ramiprilin absorpsiyonu gıdalardan önemli bir şekilde etkilenmez.

Heparin

Serum potasyum konsantrasyonunda artış mümkündür.

Alkol

Artmış vazodilatasyon. DELİX FORTE'nin alkolün etkisini arttırabilir.

Tuz

Yüksek gıdasal tuz alımı DELİX FORTE'nin antihipertansif etkisini zayıflatabilir.

Amlodipin

Diğer tıbbi ürünlerin amlodipin üzerindeki etkileri

CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü veya orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolitler, verapamil veya diltiazem) ile aynı zamanda amlodipin kullanılması amlodipin maruziyetinde anlamlı artışa yol açarak hipotansiyon riskini arttırabilir. Bu farmakokinetik değişiminin klinik yansıması yaşlılarda daha belirgin olabilir. Hastaların yakın klinik gözlemi önerilmektedir ve bu nedenle doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri

Bilinen CYP3A4 indükleyicilerin birlikte uygulanması sonucunda plazma amlodipin konsantrasyonu değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, kan basıncı izlenmelidir ve özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicilerin (örn. rifampisin, hypericum perforatum (St. Johns Wort, sarı kantaron)) eş zamanlı uygulanması sırasında ve sonrasında dozun ayarlanması akla gelmelidir.

Greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte amlodipin kullanılması önerilmemektedir çünkü bazı hastalarda biyoyararlanım artabileceğinden kan basıncını düşürme etkisi artabilir.

Dantrolen (infüzyon)

Hayvanlarda verapamil ve intravenöz dantrolen uygulanması sonrasında hiperkalemiye bağlı letal ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps görülmüştür. Hiperkalemi riski nedeniyle, malign hipertermiye duyarlı hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin eş zamanlı uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünlere etkileri :

Amlodipin kan basıncını düşürücü etkileri antihipertansif özellikleri olan diğer tıbbi ürünlerin kan basıncını düşürücü etkilerine eklenir.

Takrolimus

Amlodipin ile birlikte uygulandığında kanda takrolimus düzeylerinin artması riski vardır, ancak, bu etkileşimin farmakokinetik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Takrolimus toksisitesini önlemek için, takrolimus tedavisi alan bir hastaya amlodipin uygulanması kan

takrolimus düzeylerinin izlenmesini ve gerektiğinde takrolimus dozunun ayarlanmasını gerektirir.

Rapamisin'in mekanik hedefini inhibe eden ilaçlar (mTOR inhibitörleri)

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı ile amlodipin mTOR inhibitörlerine maruziyeti artırabilir.

Siklosporin

Sağlıklı gönüllülerde ve böbrek nakli hastaları haricinde diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipin ile ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamış olup, bu çalışmalarda da siklosporinin dip konsantrasyonlarında değişken artışlar (ortalama %0 – 40) izlenmiştir.

Amlodipin kullanan nakil hastalarında siklosporin düzeylerinin izlenmesi konusunda dikkatli olunmalı ve gerektiğinde siklosporin dozu düşürülmelidir.

Simvastatin

Çoklu dozda 10 mg of amlodipin ile birlikte 80 mg simvastatin uygulanması simvastatin maruziyetinde, simvastatinin tek başına uygulanmasına kıyasla %77 artışa neden olmuştur. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Klinik etkileşim çalışmalarında amlodipin, atorvastatin, digoksin ve varfarinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: DELİX FORTE'nin çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

DELİX FORTE gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresinde etkili doğum yöntemi kullanmak zorundadırlar.

Gebelik Dönemi

DELİX FORTE gebelikte kontrendikedir.

Ramipril

Ramipril'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebelikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyet sonrasında teratojenite riskine dair epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; ancak küçük bir risk artışı göz ardı edilemez. ADE

inhibitörü tedavisine devam etmek gerekli görülmedikçe, gebelik planlayan hastaların tedavisi gebelikteki güvenlik profili gösterilmiş alternatif anti-hipertansif tedavilerle değiştirilmelidir. Gebelik saptandığında ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygun görüldüğü takdirde başka bir tedavi başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörü/Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti (AIIRA) tedavisine maruziyetin insanda fötotoksisiteye (böbrek işlevinde azalma, oligohidramnios, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörlerine maruziyet oluşmuşsa böbrek işlevlerinin ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörleri kullanmış olan bebekler hipotansiyon, oliguri ve hiperkalemi açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Amlodipin

İnsanlarda gebelikte amlodipinin güvenliliği gösterilmemiştir.

Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte kullanımı ancak daha güvenli başka bir seçenek yoksa ve hastalığın kendisi anne ve fötüs için daha büyük risk oluştuyorsa önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

DELİX FORTE laktasyon sırasında önerilmez. Emzirmenin devamına/kesilmesine veya DELİX FORTE ile tedavinin devamına/kesilmesine karar verirken emzirmenin bebeğe yararı ve DELİX FORTE'nin anneye yararı dikkate alınmalıdır.

Ramipril

Emzirme sırasında ramipril kullanımına dair yeterli bilgi bulunmadığından (bkz. Bölüm 5.2), ramipril önerilmemektedir ve emzirme sırasında kullanımına dair daha iyi güvenlik profili olan alternatif tedaviler, özellikle bir yenidoğan veya preterm bebek emzirilirken, tercih edilmelidir.

Amlodipin

Amlodipin anne sütüne geçmektedir. Bebek tarafından alınan anne dozu oranı çeyrekler arası genişliğin %3-7'si ve maksimum %15'i olarak hesaplanmıştır. Amlodipinin bebekler üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmenin devamına/kesilmesine veya amlodipin ile tedavinin devamına/kesilmesine karar verirken emzirmenin bebeğe yararı ve amlodipinin anneye yararı dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Ramipril:

Sıçan, tavşan ve maymunlardaki üreme toksikolojisi çalışmaları herhangi bir teratojenik özellik ortaya çıkarmamıştır.

Fertilite, erkek ve dişi sıçanlarda bozulmamıştır.

Amlodipin:

Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında geri dönüşlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Amlodipinin fertiliteye olası etkilerine dair klinik veriler yeterli değildir. Bir sıçan çalışmasında erkek fertilesine advers etkiler bulunmuştur

(bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DELİX FORTE araç ve makine kullanma yeteneğine hafif ila orta düzeyde etki edebilir. Bazı advers etkiler (örn. kan basıncının düşmesine bağlı baş dönmesi, baş ağrısı, palpasyon, ateş basması, abdominal ağrı, bulantı, ayak bileğinde şişlik, ödem, yorgunluk gibi semptomlar) hastanın dikkatini ve tepki vermesini bozabilir ve bu nedenle bu becerilerin özellikle önemli olduğu durumlarda (örn. araç veya makine kullanımı) bir risk oluşturabilir. Bu durum özellikle tedavinin başlangıcında veya başka preparatlardan geçiş sırasında olabilir. Özellikle tedavinin başlangıcında dikkatli olunması önerilmektedir. İlk dozdan veya takip dozlarının artırılmasından sonraki birkaç saat boyunca araç veya makine kullanımı önerilmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Ramiprilin güvenlik profilinde inatçı kuru öksürük ve hipotansiyona bağlı reaksiyonlar bulunmaktadır. Ciddi advers reaksiyonlar inme, miyokard infarktüsü, anjiyoödem, hiperkalemi, böbrek veya karaciğer yetmezliği, pankreatit, şiddetli deri reaksiyonları ve nötropeni/agranülositozdur.

Amlodipin tedavisi sırasında en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı, ateş basması, karın ağrısı, bulantı, ayak bileğinde şişlik, ödem ve yorgunluktur.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları birbirinden bağımsız ramipril ve amlodipin tedavileri sırasında bildirilmiştir:

Tablo 1: Birbirinden bağımsız ramipril ve amlodipin tedavileri sırasında bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Ramipril	Amlodipin
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Eozinofili	
	Seyrek	Beyaz hücre sayısında düşme (örn., nötropeni veya agranülositoz), kırmızı hücre sayısında düşme, hemoglobin sayısında düşme, trombosit sayısında düşme	
	Çok seyrek		Lökositopeni, trombositopeni
	Bilinmiyor	Kemik iliği yetmezliği,	

		pansitopeni, hemolitik anemi	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek		Alerjik reaksiyonlar
	Bilinmiyor	Anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlar, antinükleer antikor yükselmesi	
Endokrin hastalıkları	Bilinmiyor	Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Kanda potasyum yükselmesi	
	Yaygın olmayan	Anoreksi, iştah azalması	
	Çok seyrek		Hiperglisemi
	Bilinmiyor	Kanda sodyum sayısında düşme	
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Depresif ruh hali, anksiyete, sinirlilik, huzursuzluk, somnolans dahil uyku bozuklukları	İnsomni, duyu durum değişiklikleri (anksiyete dahil), depresyon
	Seyrek	Konfüzyonel durum	Konfüzyon
	Bilinmiyor	Dikkatte bozulma	
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi	Somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı (özellikle tedavinin başında)
	Yaygın olmayan	Vertigo, parestezi, ağüzi, disgüzi	Tremor, disgüzi, senkop, hipoestezi, paraestezi
	Seyrek	Tremor, denge bozukluğu	
	Çok seyrek		Hipertoni periferik nöropati
	Bilinmiyor	İskemik inme ve geçici iskemik atak gibi serebral iskemi, psikomotor becerilerin bozulması, yanma hissi, parosmi	Ekstrapiramidal bozukluk#
Göz hastalıkları	Yaygın		Görme bozukluğu (diplopi dahil)

	Yaygın olmayan	Bulanık görme dahil Görme bozukluğu	
	Seyrek	Konjonktivit	
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan		Tinnitus
	Seyrek	İşitme bozukluğu, tinnitus	
Kardiyak hastalıkları	Yaygın		Çarpıntı
	Yaygın olmayan	Anjina pectoris veya miyokard infarktüsü gibi miyokard iskemisi, taşikardi, aritmi, çarpıntı, periferik ödem	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)
	Çok seyrek		Miyokard infarktüsü
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipotansiyon, ortostatik kan basıncı düşmesi, senkop	Sıcak basması
	Yaygın olmayan	Sıcak basması	Hipotansiyon
	Seyrek	Vasküler stenoz, hipoperfüzyon, vaskülit	
	Çok seyrek		Vaskülit
	Bilinmiyor	Raynaud fenomeni	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Kuru gıcık öksürüğü, bronşit, sinüzit, dispne	Dispne
	Yaygın olmayan	Astım alevlenmesi dahil bronkospazm, nazal konjesyon	Öksürük, rinit
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Gastrointestinal inflamasyon, sindirim bozuklukları, karında rahatsızlık, dispepsi, diyare, bulantı, kusma	Karın ağrısı, bulantı, dispepsi, bağırsak hareketlerinin bozulması (diyare ve konstipasyon dahil)
	Yaygın olmayan	Pankreatit (ADE inhibitörleri ile fatal sonlanımlı olgular çok nadiren bildirilmiştir), pankreas enzimlerinde yükselme, ince bağırsakta anjiyoödem, gastrit dahil üst karın ağrısı,	Kusma, ağız kuruluğu

		konstipasyon, ağız kuruluğu	
	Seyrek	Glossit	
	Çok seyrek		Pankreatit, gastrit, gingival hiperplazi
	Bilinmiyor	Aftöz stomatit	
Hepatobilier hastalıklar	Yaygın olmayan	Karaciğer enzimleri ve/veya konjuge bilirubin yükselmesi	
	Seyrek	Kolestatik sarılık, hepatoselüler hasar	
	Çok seyrek		Hepatit, sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme*
	Bilinmiyor	Akut karaciğer yetmezliği, kolestatik veya sitolitik hepatit (fatal sonlanım çok nadirdir)	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Özellikle makülopapüler döküntü	
	Yaygın olmayan	Anjiyoödem; çok nadiren anjiyoödeme bağlı hava yolu obstrüksiyonu fatal sonuç oluşturabilir; pruritus, hiperhidroz	Alopesi, purpura, deride renk değişikliği, hiperhidroz, pruritus, döküntü, ekzantem, ürtiker
	Seyrek	Eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onikolizis,	
	Çok seyrek	Işığa duyarlılık reaksiyonu	Anjiyoödem, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa duyarlılık
	Bilinmiyor	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, pemfigus, psoriasis	Toksik epidermal nekroliz

		alevlenmesi, dermatitis psoriasiform, pemfigoid veya likenoid ekzantem veya enantem, alopesi	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas spazmları, myalji	Ayak bileği şişliği, kas krampları
	Yaygın olmayan	Artralji	Artralji, myalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Akut böbrek yetmezliği, idrar atımında artış, önceden mevcut proteinürinin kötüleşmesi, kanda üre yükselmesi, kanda kreatinin yükselmesi gibi renal bozukluklar	Miksiyon bozukluğu, noktüri, idrar yapma sıklığında artış
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Geçici erektil impotans, libido azalması	İmpotans, jinekomasti
	Bilinmiyor	Jinekomasti	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın		Ödem
	Yaygın	Göğüs ağrısı, yorgunluk	Yorgunluk, asteni
	Yaygın olmayan	Pireksi	Göğüs ağrısı, ağrı, halsizlik
	Seyrek	Asteni	
Araştırmalar	Yaygın olmayan		Kilo alma, kilo verme

* Daha çok kolestazla uyumlu.

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları bildirilmiştir.

Ramipril:

Ramipril güvenliliği 2 klinik çalışma sırasında 2-16 yaşlarındaki çocuk ve adolesanlarda izlenmiştir. Advers etkilerin niteliği ve ciddiyeti yetişkinlerdekilere benzer olmakla birlikte aşağıdaki advers etkilerin sıklığı çocuklarda daha yüksektir:

- Taşikardi, nazal konjesyon ve rinit, pediatrik popülasyonda “yaygın” ve yetişkin popülasyonda “yaygın olmayan” sıklıktadır.
- Konjunktivit yetişkin popülasyonda “seyrek” iken pediatrik popülasyonda “yaygın” sıklıktadır.
- Tremor ve ürtiker yetişkin popülasyonda “seyrek” iken pediatrik popülasyonda “yaygın olmayan” sıklıktadır.

Ramiprilin pediatrik hastalardaki genel güvenlik profili yetişkin hastalardaki güvenlik profilinden belirgin olarak farklı değildir.

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 Merkezine (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Ramipril

Semptomlar

ADE inhibitörlerinin doz aşımıyla ilişkili semptomlar aşırı periferik vazodilatasyon (beraberinde belirgin hipotansiyon, şok), bradikardi, elektrolit ve böbrek yetmezliği olabilir.

Tedavi

Hasta yakından izlenmelidir ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Önerilen önlemler primer detoksifikasyon (gastrik lavaj, adsorbanların uygulanması) ve hemodinamik stabiliteyi yeniden sağlamak için alfa 1 adrenerejik agonistler veya anjiyotensin II (anjiyotensinamid) uygulaması gibi önlemler almaktır. Ramiprilin aktif metaboliti ramiprilat genel dolaşımdan hemodiyaliz ile çok az uzaklaştırılabilir.

Amlodipin

İnsanlarda istemli doz aşımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Semptomlar

Mevcut veriler büyük doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyon ve olasılıkla refleks taşikardiye neden olacağını ileri sürmektedir. Belirgin ve olasılıkla şoka varan ve fatal sonlanıma yol açabilecek düzeyde uzun süreli sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Tedavi

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak önemli hipotansiyon, kalp ve solunum işlevlerinin sık izlemi, ekstremitelerin yükseltilmesi ve dolaşım hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesi gibi aktif kardiyovasküler destek gerektirir.

Vasküler tonusu ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımı için bir kontrendikasyon yoksa, bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat kalsiyum kanal blokajının etkilerini tersine çevirmek için faydalı olabilir.

Gastrik lavaj bazı olgularda faydalı olabilir. Sağlıklı gönüllülerde aktif kömür kullanılmasının 10 mg amlodipin uygulanmasından 2 saat sonrasına kadar amlodipinin emilim hızını düşürdüğü gösterilmiştir. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlandığı için diyalizin fayda göstermesi olasılığı yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri kombinasyonu

ATC kodu: C09BB07.

Ramipril

Etki mekanizması

Ön ilaç ramiprilin aktif metaboliti ramiprilat, dipeptidilkarboksipeptidaz I (eş anlamlıları: anjiyotensin-dönüştürücü enzim; kininaz II) enzimini inhibe eder. Bu enzim plazmada ve dokuda anjiyotensin I'in aktif vazokonstriktör madde anjiyotensin II'ye dönüşmesi yanı sıra aktif vazodilatatör bradikininin yıkılmasını katalize eder. Anjiyotensin II oluşumunun azalması ve bradikininin yıkımının inhibisyonu vazodilatasyona neden olur.

Anjiyotensin II aynı zamanda aldosteron salınımını stimüle ettiği için ramiprilat aldosteron salgısını da azaltır. ADE inhibitörü monoterapisine ortalama yanıt, siyahi (Afro-Karayıplı) hipertansif hastalarda (genellikle düşük-renin hipertansif popülasyon) daha düşüktür.

Farmakodinamik etkiler

Antihipertansif özellikler

Ramipril uygulaması belirgin periferik direnç düşüşüne neden olur. Genellikle renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızında önemli değişiklik olmaz. Hipertansiyonu olan hastalara ramipril uygulanması yatarken ve ayaktaki kan basıncını düşürürken kalp hızında kompenzatuvar artışa yol açmaz. Hastaların çoğunda tek dozun antihipertansif etkisinin başladığı oral uygulamadan sonra 1 ila 2 saat içinde belirginleşir. Tek doz ile en yüksek etki oral uygulamadan 3 ila 6 saat sonra elde edilir. Tek dozun antihipertansif etkisi genellikle 24 saat sürer.

Ramipril tedavisine devam edildiğinde maksimum antihipertansif etki genellikle 3 ila 4 hafta sonra ortaya çıkar. İki yıl süren uzun süreli tedavi ile antihipertansif etkinin sürekli olduğu gösterilmiştir. Ramiprilin aiden kesilmesi kan basıncında hızlı ve aşırı geri tepme artışına neden olmaz.

Kalp yetmezliği

Diüretik ve opsiyonel kardiyak glikozitleri ile konvansiyonel tedaviye ilaveten, ramiprilin New-York Kalp Derneği (NYHA) II-IV fonksiyonel sınıflarındaki hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir. İlaç kardiyak hemodinamikleri üzerinde faydalı etkilere sahiptir (azalmış sağ ve sol ventrikül dolum basıncı, azalmış total periferik vasküler direnç, artmış kardiyak çıktı ve iyileşmiş kardiyak indeks). Aynı zamanda nöroendokrin aktivasyonu azaltmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanmış 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.

Kardiyovasküler koruma/Böbrek koruma

Koruyucu plasebo-kontrollü bir çalışma (HOPE çalışması), standart tedaviye ramipril eklenen 9.200'den fazla hastada yapılmıştır. Çalışmaya aterotrombotik kardiyovasküler hastalık (koroner kalp hastalığı, inme veya periferik vasküler hastalık hikayesi) sonrası veya en az bir ilave risk faktörü (saptanmış mikroalbuminüri, hipertansiyon, yüksek total kolesterol düzeyi, düşük yüksek-yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyi ve sigara içiciliği) ile birlikte diyabetes mellitus gibi kardiyovasküler riski yüksek hastalar dahil edilmiştir.

Bu çalışma ramiprilin miyokard infarktüsü, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ve inme insidansını, tek başına veya kombine olarak (primer birleşik olaylar), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşürdüğünü göstermiştir.

Tablo 2. HOPE Çalışması: Temel Bulgular				
	Ramipril %	Plasebo %	Görel risk (%95 güven aralığı)	p-değeri
Tüm hastalar	n = 4.645	N = 4.652		
Primer birleşik olaylar	14,0	17,8	0,78 (0,70 – 0,86)	< 0,001
Miyokard infarktüsü	9,9	12,3	0,80 (0,70 – 0,90)	< 0,001
Kardiyovasküler nedenlere bağlı 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
Sekonder sonlanım noktaları				
Herhangi bir nedene bağlı ölüm	10,4	12,2	0,84 (0,75 – 0,95)	0,005

Revaskularizasyon gerekliliği	16,0	18,3	0,85 (0,77 – 0,94)	0,002
Kararsız anjina için hastaneye yatış	12,1	12,3	0,98 (0,87 – 1,10)	NS
Kalp yetmezliği için hastaneye yatış	3,2	3,5	0,88 (0,70 – 1,10)	0,25
Diyabete bağlı komplikasyonlar	6,4	7,6	0,84 (0,72 – 0,98)	0,03

HOPE çalışmasının önceden tanımlanmış alt çalışması olan MICRO-HOPE çalışması, en az ≥ 55 yaşında (yaş için üst sınır olmaksızın), çoğunluğunda tip 2 diyabet (ve en az başka bir KV risk faktörü) olan, normotansif veya hipertansif 3.577 hastada mevcut tıbbi tedavi rejimine eklenen 10 mg ramiprilin plaseboya kıyasla etkisini incelemiştir.

Primer analiz ramipril kullanan 117 (%6,5) ve plasebo alan 149 (%8,4) katılımcıda bariz nefropati geliştiğini göstermiştir; buna göre RRR %24; %95 GA [3 – 40], $p = 0,027$ olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Hipertansiyonu olan (%73 primer hipertansiyon), yaşları 6 ila 16 arasında 244 pediyatrik hastanın alındığı bir randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik çalışmada, 1,25 mg, 5 mg ve 20 mg ramiprilat plazma konsantrasyonu erişkin doz aralığını sağlamak için vücut ağırlığına göre düşük dozda, orta dozda veya yüksek dozda ramipril kullanmıştır. Dört haftanın sonunda ramipril sistolik kan basıncını düşürme sonlanım noktasında etkisiz olmuş fakat en yüksek dozda diyastolik kan basıncını düşürmüştür. Kesinleşmiş hipertansiyonu olan çocuklarda orta ve yüksek ramipril dozları hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında anlamlı düşüş göstermiştir.

Yaşları 6 ila 16 arasında 218 pediyatrik hastada (%75 primer hipertansiyon) yapılmış 4 haftalık doz arttırma, randomize, çift-kör, tedavi bırakma (geri çekilme) çalışmasında bu etki görülmemiş, test edilen kiloya göre belirlenmiş üç ramipril dozu düzeyinin tümünde [düşük doz (0,625 mg – 2,5 mg), orta doz (2,5 mg – 10 mg) veya yüksek doz (5 mg – 20 mg)] hem diyastolik hem de sistolik kan basınçları ılımlı geri tepme göstermiş fakat başlangıç düzeyine istatistiksel olarak anlamlı dönüş göstermemiştir. İncelenen pediyatrik popülasyonda ramipril doğrusal doz yanıtı göstermemiştir.

Amlodipin

Etki mekanizması

Amlodipin dihidropiridin grubundan bir kalsiyum iyonu giriş inhibitörüdür (yavaş kanal blokeri veya kalsiyum iyonu antagonisti) ve kalsiyum iyonlarının kalp ve damar düz kasına membranı geçerek girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması damar düz kaslarını doğrudan gevşetici etkisine bağlıdır. Amlodipinin anjinayı hangi mekanizmayla rahatlatığı tam olarak belirlenmemiştir fakat amlodipin genel iskemik yükü şu iki etki ile düşürmektedir:

1. Amlodipin periferik arteriyolları genişletir ve böylece kalbin karşılamaya çalıştığı toplam periferik direnci (artıyük) düşürür. Kalp hızı sabit kaldığı için kalbin yükünün azalması miyokardın enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.

2. Amlodipinin etki mekanizmasında olasılıkla ayrıca hem normal hem de iskemik alanlarda ana koroner arterlerin ve koroner arteriollerin dilatasyonu vardır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı (Prinzmetal veya varyant anjina) olan hastalarda miyokarda ulaşan oksijeni artırır.

Farmakodinamik etkiler

Hipertansiyonu olan hastalarda, günde tek doz kullanılması hem yatar hem de ayakta pozisyonlarda 24 saatlik aralık süresince kan basıncında klinik açıdan anlamlı düşüş sağlar. Etkinin yavaş başlaması nedeniyle akut hipotansiyon amlodipin uygulamasının bir özelliği değildir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda hemodinamik çalışmalar ve egzersizler, amlodipinin egzersize tolerans, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve klinik semptomatoloji ile ölçülen klinik olarak kötüye gitmeye yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin diüretikleri ve ADE inhibitörleri kullanan NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastaları değerlendirmek üzere tasarlanmış olan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipin kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbidite riskinde artışa yol açmamıştır.

Amlodipin hiçbir advers metabolik etki veya plazma lipidlerinde değişiklik ile ilişkili bulunmamıştır ve astım, diyabet ve gut olan hastalar için uygundur.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım

Altta yatan iskemik hastalığı düşündüren veya gösteren klinik belirtiler veya objektif bulguların olmadığı NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan, sabit dozda ADE inhibitörleri, dijitaller ve diüretikler, amlodipin alan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü çalışmada (PRAISE-2) amlodipinin toplam kardiyovasküler mortaliteye etkisi olmamıştır. Aynı popülasyonda amlodipin yüksek pulmoner ödem bildirimi ile ilişkili bulunmuştur.

Kalp krizini önlemek için tedavi çalışması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid-Düşürücü Tedavi Çalışması (ALLHAT) adı verilmiş bir randomize çift-kör morbidite-mortalite çalışması daha yeni ilaç tedavilerini kıyaslamak amacıyla yapılmıştır: hafif ila orta derecede hipertansiyonda birinci basamak tedavi olarak 12,5 – 25 mg/gün tiyazid diüretik klortalidon ile kıyasla amlodipin 2,5 – 10 mg/gün (kalsiyum kanal blokeri) veya lisinopril 10 – 40 mg/gün (ADE inhibitörü).

Yaşları 55 veya üzerinde olan toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl izlenmiştir. Hastalarda en az bir ilave KKH risk faktörü vardır, bunlar: geçirilmiş miyokard infarktüsü veya inme (kayıttan > 6 ay önce) veya gösterilmiş başka bir aterosklerotik KKH (toplamda %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C < 35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyografi veya ekokardiyografi ile belirlenmiş sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), halen sigara kullanımı (%21,9).

Primer sonlanım noktası fatal KKH veya fatal olmayan miyokard infarktüsü birleşimidir. Amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında primer sonlanım noktası açısından anlamlı fark yoktur: RR 0,98 %95 GA (0,90 – 1,07) p = 0,65. Sekonder sonlanım

noktalarından kalp yetmezliği insidansı (birleşik kardiyovasküler sonlanım noktalarından biri) amlodipin grubunda klortalidon grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir (%10,2'ye karşın %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25 – 1,52] $p < 0,001$). Ancak, tüm nedenlere bağlı ölüm açısından amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı fark yoktur. RR 0,96 %95 GA [0,89 – 1,02] $p = 0,20$.

Pediyatrik popülasyon (6 yaş ve üzeri)

Ağırlıkla sekonder hipertansiyonu olan 6-17 yaşlarında 268 çocuğu kapsayan bir çalışmada, 2,5 mg ve 5,0 mg dozlarda amlodipinin plasebo ile kıyaslanması her iki dozun da sistolik kan basıncını plaseboya göre anlamlı düzeyde daha fazla düşürdüğünü göstermiştir. İki doz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Amlodipinin büyüme, puberte ve genel gelişime uzun dönem etkileri incelenmemiştir. Çocukluk çağında amlodipin tedavisinin uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve erişkin mortalitesine etkinliği kanıtlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Ramipril

Emilim:

Oral uygulama sonrasında ramipril gastrointestinal sistemden hızla emilir: ramipril zirve plazma konsantrasyonlarına bir saat içinde ulaşılır. İdrardan saptandığına göre emilim düzeyi en az %56'dır ve gastrointestinal sistemde gıda varlığından anlamlı düzeyde etkilenmemektedir. Oral yoldan 2,5 mg ve 5 mg ramipril uygulanması sonrasında aktif metabolit ramiprilatın biyoyararlanımı %45'tir. Ramiprilin tek aktif metaboliti olan ramiprilatın zirve plazma konsantrasyonları ramipril alımından 2-4 saat sonra oluşmaktadır. Normal dozlarda günde bir kez ramipril uygulaması sonrasında ramiprilat kararlı durum plazma konsantrasyonlarına tedavinin yaklaşık dördüncü gününde erişilmektedir.

Dağılım:

Serum proteinlerine bağlanma ramipril için yaklaşık %73 ve ramiprilat için yaklaşık %56'dır.

Biyotransformasyon:

Ramiprilin hemen hemen tamamı ramiprilata, diketopiperazin esteri diketopiperazin asite ve ramipril ve ramiprilatın glukuronitlerine metabolize olur.

Eliminasyon:

Metabolitlerin atılımı temel olarak böbrek yoluylaadır. Plazma ramiprilat konsantrasyonları çok fazla şekilde düşer. ADE'ne bu güçlü, doyurulabilir bağlanma ve enzimden yavaş ayrılma nedeniyle ramiprilat, çok düşük plazma konsantrasyonlarında uzun bir terminal eliminasyon fazı sergiler. Ramiprilin çok sayıda günde bir kez doz uygulaması sonrasında ramiprilat konsantrasyonlarının etkin yarı ömrü 5-10 mg dozlarla 13-17 saat ve daha düşük 1,25 – 2,5 mg dozlarla daha uzun olmuştur. Bu fark enzimin ramiprilata bağlanması için doyurulabilir kapasitesi ile ilişkilidir. Oral yoldan tek doz uygulanan ramipril anne sütünde saptanamayan düzeyde ramipril ve metabolitine neden olmuştur. Ancak çoklu dozun etkisi bilinmemektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Doğrulsallık/doğrusal olmayan duruma ilişkin veri bulunmamaktadır.

Amlodipin

Emilim:

Terapötik dozlarda oral yoldan uygulama sonrasında amlodipin iyi emilerek doz sonrası 6-12 saatte zirve kan düzeyine ulaşır. Mutlak biyoyararlanımın %64 ila 80 arasında olduğu hesaplanmıştır.

Amlodipin biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. *In vitro* çalışmalar dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık %97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Amlodipin karaciğer tarafından geniş ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilerek ana maddenin %10'u ve metabolitlerin %60'ı idrarla atılır.

Eliminasyon:

Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü 35-50 saat kadardır ve günden bir kez uygulamaya uygundur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Doğrulsallık/doğrusal olmayan duruma ilişkin veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Ramipril

Böbrek yetmezliği:

Böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda ramiprilatin renal atılımı azalmıştır ve renal ramiprilat klirensi kreatinin klirensi ile orantılıdır. Bunun sonucunda yükselen plazma ramiprilat konsantrasyonları normal böbrek işlevleri olan hastalara göre daha yavaş düşer. (bkz. Bölüm 4.2)

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer işlevleri bozulmuş hastalarda ramiprilin ramiprilata metabolize olması, hepatik esterazların etkisinin düşmesine bağlı olarak gecikmiştir ve bu hastalarda plazma ramipril düzeyleri artmıştır. Ancak, bu hastalarda zirve ramiprilat konsantrasyonları normal karaciğer işlevleri olanlarda görülen farklı değildir. (bkz. Bölüm 4.2)

Laktasyon:

Oral yoldan tek doz 10 mg ramipril anne sütünde saptanamayan bir düzey oluşturmuştur. Ancak çoklu dozun etkisi bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Ramiprilin farmakokinetik profili yaşları 2 ila 16 arasında, ağırlıkları > 10 kg olan 30 pediyatrik hipertansif hastada incelenmiştir. Uygulanan 0,05 ila 0,2 mg/kg dozlardan sonra

ramipril hızla ve geniş ölçüde ramiprilata metabolize olmuştur. Ramiprilatin zirve plazma konsantrasyonları 2-3 saat içinde oluşmuştur.

Ramiprilat klirensi vücut ağırlığının log değeri ($p < 0,01$) yanı sıra doz ile ($p < 0,001$) yüksek korelasyon gösterir. Klirens ve dağılım hacmi her doz grubunda çocuğun yaşında artışla birlikte artmıştır. Çocuklarda 0,05 mg/kg dozu, 5 mg ramipril ile tedavi edilen erişkinlerde oluşana benzer maruziyet düzeyleri sağlamıştır. Çocuklarda 0,2 mg/kg dozu erişkinlerde önerilen günlük en yüksek 10 mg dozundan daha yüksek maruziyet düzeylerine neden olmuştur.

Amlodipin

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin uygulanmasına dair çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klirensinin düşüklüğü yarı ömrün uzamasına ve yaklaşık %40-60 EAA artışına neden olmaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Günde bir veya iki kez verilen 1,25 ila 20 mg arasında amlodipin kullanan, yaşları 1 ila 17 arasında olan 74 hipertansif çocukta (34 hasta 6 ila 12 yaşında ve 28 hasta 13 ila 17 yaşında) bir popülasyon farmakokinetik çalışması yapılmıştır. Yaşları 6 ila 12 arasındaki çocuklarda ve 13 ila 17 yaşındaki ergenlerde tipik oral klirens (CL/F) erkeklerde sırasıyla 22,5 ve 27,4 L/saat ve kızlarda sırasıyla 16,4 ve 21,3 L/saat olmuştur. Kişiler arasında büyük maruziyet farkı izlenmiştir. Altı yaşın altındaki çocuklarda bildirilmiş veriler sınırlıdır.

Yaşlılar:

Amlodipin zirve plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi yaşlılarda ve daha genç bireylerde benzerdir. Yaşlı hastalarda amlodipin klirensi düşme eğiliminde olup sonucunda EAA ve eliminasyon yarı ömründe artış oluşmaktadır. İncelenen yaş grubunda konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömründe artış beklenmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ramipril

Oral yoldan uygulanan ramiprilin kemirgenlerde ve köpeklerde akut toksisiteye neden olmadığı bulunmuştur.

Kronik oral uygulamayı içeren çalışmalar sıçanlar, köpekler ve maymunlarda yürütülmüştür.

Plazma elektrolitlerinde değişim ve kan tablosu değişikliklerine dair belirtiler 3 türde saptanmıştır.

Ramiprilin farmakodinamik etkisinin bir göstergesi olarak, köpekte ve maymunda 250 mg/kg/gün dozlarda jukstaglomerüler aparatta belirgin genişleme saptanmıştır.

Sıçanlar, köpekler ve maymunlar, sırasıyla günlük 2, 2,5 ve 8 mg/kg/gün dozları zararlı etkiler oluşmaksızın tolere etmiştir.

Sıçan, tavşan ve maymunda üreme toksikolojisi çalışmaları herhangi bir teratojen özellik

göstermemiştir.

Erkek veya dişi sıçanlarda fertilitite bozulmamıştır.

Dişi sıçanlara fetal dönemde ve laktasyon sırasında vücut ağırlığı başına 50 mg/kg veya daha yüksek ramipril uygulanması yavrularda geri dönüşsüz böbrek hasarı (renal pelvis dilatasyonu) oluşturmuştur.

Pek çok test sistemi kullanılarak yapılan geniş boyutlu mutajenisite testleri ramiprilin mutajen veya genotoksik özellikleri olduğunu göstermemiştir.

Tek doz ramipril verilen çok genç sıçanlarda geri dönüşsüz böbrek hasarı izlenmiştir.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi

Sıçanlar ve farelerde yapılan üreme çalışmaları, mg/kg esasına göre insanlara önerilen en yüksek dozun yaklaşık 50 kat üzerindeki dozlarda doğumu geciktirdiği, doğum eylemi süresini uzattığı ve yavru sağkalımını düşürdüğünü göstermiştir.

Fertilitenin bozulması

Amlodipin ile 10 mg/kg/gün'e varan dozlarda (mg/m² esasına göre önerilen en yüksek insan dozu olan 10 mg'ın 8 katı*) tedavi edilen sıçanlarda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün ve dişilerde 14 gün) fertilititeye herhangi bir etki olmamıştır.

Başka bir sıçan çalışmasında erkek sıçanlara 30 gün süreyle mg/kg esasına göre insanlar için önerilen doza benzer dozda amlodipin besilat verilmiş, plazmada follikül stimulan hormon ve testosteron düşüşü yanı sıra sperm yoğunluğu ve olgun spermatidler ve Sertoli hücrelerinin sayısında azalma saptanmıştır.

Karsinogenez, mutagenез

İki yıl süreyle, günlük 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg/gün doz düzeylerini sağlamak üzere hesaplanmış konsantrasyonlarda diyet ile amlodipin verilen sıçanlar ve farelerde karsinogenez kanıtı görülmemiştir. En yüksek doz (mg/m² esasına göre önerilen en yüksek klinik doz olan 10 mg'a kıyasla farelerde benzer ve sıçanlarda iki kat*) farelerde maksimum tolere edilen doza yakındır fakat sıçanlarda değildir.

Mutajenisite çalışmaları hem gen hem de kromozom düzeylerinde ilaca bağlı herhangi bir etki göstermemiştir.

* 50 kg hasta ağırlığına göre

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Kalsiyum hidrojen fosfat, anhidroz

Mısır nişastası, prejelatanize

Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Sodyum stearil fumarat

Kapsül kabuğu:

Demir oksit kırmızı (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

DELİX FORTE, 28 sert kapsüllük OPA/Alüminyum/PVC/Alüminyum blister ambalajda kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

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
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/575

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ