

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ ÜRÜNÜN TİCARİ ADI

DELAPRİD 30 mg + 2,5 mg çentikli tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her bir tablet 30 mg delapril ve 2,5 mg indapamid içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat..... 75.20 mg/tablet

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çentikli tablet.

Beyaz renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Ürün bir ADE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörü ve diüretik kombinasyonu olup antihipertansif etkilidir. Kombinasyon şeklinde (ADE inhibitörü ve diüretik) ilaç alması gereken hastaların esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Genellikle pozoloji sabah uygulanan günde bir tablet DELAPRİD 30 mg + 1,25 mg tablettir; bileşenlerinin emilimi yiyeceklerden etkilenmediğinden sabit kombinasyon yemeklerden önce, sonra veya yemekler sırasında alınabilir. Hafif ve orta düzeyde hipertansiyonu olan hastaların çoğu bu pozoloji ile yeterli kan basıncı kontrolüne ulaşırlar.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bileşenlerle bireysel doz titrasyonu önerilir. Klinik olarak uygun olduğunda monoterapiden DELAPRİD'e doğrudan geçiş düşünülmelidir.

Antihipertansif etki 2-4 hafta sonra yetersizse, dozaj günlük bir DELAPRİD 30mg + 2,5 mg tablete yükseltilebilir.

Orta düzeyde hipertansiyonu (Diyastolik Kan Basıncı > 105 mmHg) olanlarda bir DELAPRİD 30 mg + 2,5 mg tablet başlangıç dozu olarak verilebilir.

Kan basıncı değerleri stabil hale geldiğinde yeterli kontrol standart pozoloji ile sürdürülebilir.

Sınırdaki hipertansiyonu olan hastalarda (Diyastolik Kan Basıncı=90-95 mmHg) yarım tablet DELAPRİD 30 mg + 2,5 mg reçetelenebilir.

Bir diüretikle halen tedavi edilmekte olan hastalarda DELAPRİD uygulaması öncesinde birkaç gün boyunca diüretik tedavisi kesilmelidir.

Uygulama şekli:

Tablet yeterli miktarda su ile yutulmalıdır.

Günlük dozunuzu her zaman günün aynı saatinde alınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Renal yetmezlik durumunda delapril atılımında azalma söz konusu olduğundan serum kreatinin düzeyleri >3 mg/dl olan hastalarda doz ayarlaması gerekir; uygun dozaja yeterli biçimde azaltılmış dozlardan, örneğin yarım tablet DELAPRİD 30 mg+2,5 mg ile başlanması önerilir. Karaciğer yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon: Fizyolojik olarak azalmış renal fonksiyonları göz önünde bulundurularak standart bir tablet DELAPRİD 30 mg + 1,25 mg tablet pozolojisi aşılmamalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Delapril, indapamid, diğer ADE inhibitörleri veya sülfonamid türevlerine aşırı duyarlılık.

Ağır hepatik ve renal yetmezlik, anüri, hepatik ensefalopati. Bilateral renal arter stenozu veya soliter tek böbrek varlığında unilateral renal stenoz. Yakın zamanda serebrovasküler olay. Feokromasitoma ve Conn Sendromu.

Gebelik ve laktasyon.

Daha önce ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjionörotik ödem.

Hereditör/idiopatik anjionörotik ödem.

Dirençli hiperkalemi ve hiponatremi.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DELAPRİL

Anjioödem: **Yüzde**, ekstremitelerde, dudaklarda, müköz membranlarda, dil de, glottis ve/veya larenkste ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkabilir, özellikle de tedavinin ilk haftalarında. Nadir vakalarda ADE inhibitörleri ile uzun dönem tedavi sonrası ciddi anjioödem gelişebilir. Tedavi hemen kesilmeli ve bir başka farmakolojik sınıfa ait bir ilaçla değiştirilmelidir.

Dil, glottis veya larenkste anjiyoödem ölümcül olabilir. Subkutan 1:1000 çözeltisini (0,3-0,5 ml) veya 1 mg/ml yavaş adrenalin infüzyonunu (dilüsyon talimatlarını izleyiniz) içeren fakat bununla sınırlı olmayan acil tedavi başlanmalı ve EKG ve kan basıncı kontrol edilmelidir. Hasta yatırılmalı ve en az 12-24 saat gözlemlenmeli ve semptomlar tamamen iyileşene kadar taburcu edilmemelidir.

Öksürük: ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında kuru ve non-produktif öksürük ortaya çıkabilir ve ilaç kesildiğinde kaybolur.

Hipotansiyon: Diğer ADE inhibitörleri gibi delapril tedavisi sırasında özellikle de konjestif kalp yetmezlik, renovasküler hipertansiyon, renal diyaliz, ciddi elektrolit ve/veya sıvı kaybı (ör. yoğun diüretik tedavi) gibi risk altındaki hastalarda belirgin hipotansif yanıt ortaya çıkabilir. Hipotansiyon ortaya çıktığında hasta yere uzanmalı ve eğer gerekli ise salin infüzyonu yapılmalıdır. Bu hastalarda tedavi başlanmadan önce önlem olarak diüretik tedavisinin kesilmesi veya uygun rehidratasyon tedavisinin uygulanması önerilir. Kan basıncındaki düşmesinin miyokard enfarktüsü veya inmeye yol açabileceği iskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda tedavi yakın tıbbi gözetim altında ve düşük dozlarla başlatılmalıdır.

Renal yetmezlik olan hastalar: Renal fonksiyonlardaki değişiklikler renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonuna bağlı olarak duyarlı kişilerde ağırlaşabilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği hastalarında, ADE inhibitörleri, bu hastalar daha düşük veya daha az sıklıkta dozlara ihtiyaç duyabileceklerinden dikkatli kullanılmalıdır. Tedavi sırasında renal fonksiyonun yakın takibi gerçekleştirilmelidir.

ADE inhibitörleri ile ilişkili olarak özellikle de ağır kalp yetmezliği veya renal arter stenozu gibi altta yatan renal hastalığı olanlarda renal yetmezlik bildirilmiştir.

Daha önce belirgin renal hastalığı bulunmayan bazı hastalara mevcut tedavisi ile birlikte diüretik tedavisi verildiğinde, kan üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. ADE inhibitörü dozunun azaltımı ve/veya diüretiğin kesilmesi gerekebilir. Tedavinin ilk haftalarında renal fonksiyonun yakın takibi önerilir.

- Renovasküler hipertansiyonu olan hastalar: Bilateral renal arter stenozu veya soliter böbrek arterinde stenozu ve renovasküler hipertansiyonu olan hastalar ACE inhibitörleri ile tedavi edildiklerinde ciddi hipotansiyon ve renal yetmezlik riski artar. Diüretiklerle tedavi ek bir neden olabilir.

Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda dahi renal fonksiyonda kayıp hafif serum kreatinin değişiklikleri ile ortaya çıkabilir. Bu hastalarda, tedavi düşük dozlarla ve dikkatli doz titrasyonları ile hastanede yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır.

Diüretik tedavisi kesilmeli ve tedavinin ilk haftalarında renal fonksiyon yakın takip edilmelidir.

Yüksek akımlı poliakrilonitril membranlar (AN69) kullanılarak diyaliz yapılan ve ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalar anafilaktoid reaksiyon (yüzde şişme, flushing, hipotansiyon ve dispne gibi) ihtimali taşırlar. Farklı türde bir membran veya alternatif bir antihipertansif ürün kullanılması tavsiye edilir.

Hepatik fonksiyon: ***Delapril hepatik seviyede kısmen aktif biçimlerine metabolize olduğundan hafif ve orta düzey hepatik yetersizliği olan hastalarda bu dönüşüm yavaşlayabilir. Bu durumda uygulanan doza göre hasta yanıtının gözlenmesi tavsiye edilir.***

Hiperkalemi: Bir ADE inhibitörü ile tedavi sırasında hiperkalemi ortaya çıkabilir, özellikle de renal yetmezlik ve/veya kalp yetmezlik durumlarında potasyum destekleri ve potasyum tutucu diüretikler ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında genellikle önerilmez. Çünkü bunlar plazma potasyumunda belirgin artışlara neden olabilir. Yukarıda belirtilen ajanların kullanımı gerekli ise serum potasyumunun sıklıkla izlenmesi önerilir.

Cerrahi – anestezi: ADE inhibitörleri diğer hipotansif potansiyelleri kuvvetlendirerek major cerrahi geçiren hastalarda veya anestezi sırasında hipotansiyona ve hatta hipotansif şoka neden olabilir. Eğer ADE inhibitörünün kesilmesi mümkün değilse kan volümü dikkatle kontrol edilmelidir.

Aort stenozu/hipertrofik kardiyomiyopati: Sol ventrikül çıkışında obstrüksiyon bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır.

Nötropeni/Agranulositoz: Bir ACE inhibitörü ile nötropeni riski doz ve türle ilişkili gibi görülmektedir ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Komplike olmayan hastalarda nadir görülür ancak belli bir düzeyde renal yetmezlik olan hastalarda özellikle de bu durum kollajen vasküler hastalıkla (ör. Sistemik lupus eritematozus, skleroderma) ve immünosupresif ajanlarla tedavi ile ilişkili ise ortaya çıkabilir. ADE inhibitörü kesildikten sonra geri dönüşlüdür.

Pediyatri: Şimdiye kadar yeterli deneyim bulunmadığından bu ürün çocuklarda kullanılmamalıdır.

Yaşlılar: Bazı yaşlı hastalar gençlere göre ADE inhibitörlerine daha fazla yanıt verebilirler; tedaviye düşük dozlarla başlanması tedavi başlangıcında renal fonksiyonun değerlendirilmesi tavsiye edilir.

Aşırı duyarlılık: Alerji ve bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkabilir.

Himenoptera (zar kanatlılar) desensitizasyonu sırasında anafilaktik reaksiyonlar: ADE-inhibitörü alan hastalar nadiren yaşamı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar yaşamışlardır. Bu reaksiyonlar her bir desensitizasyondan önce ADE inhibitör tedavisinin geçici olarak kesilmesi ile önlenmiştir.

LDL aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar: Nadiren, dekstran sülfat ile LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) aferezi süresince ADE inhibitörleri alan hastalar hayati tehlikesi olan anafilaktoid reaksiyonlar deneyimlemişlerdir. Bu reaksiyonlar her bir aferezden önce ADE inhibitör tedavisinin geçici olarak kesilmesi ile önlenmiştir.

Proteinüri: Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya görece yüksek ADE inhibitörü dozlarında ortaya çıkabilir.

Primer hiperaldosteronizm: Renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu ile etki eden ilaçların uygulanması primer hiperaldosteronizmli hastalarda önerilmez.

Böbrek transplantasyonu: Yakın zamanda böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda delapril kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

INDAPAMİD

Hepatik yetmezlik durumunda tiyazid diüretikleri hepatic ensefalopatiye yol açabilir. Bu durumda diüretik hemen kesilmelidir.

Tüm diüretik tedavileri hiponatremiye neden olabilir ve ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu elektrolit dengesizliği başlangıçta asemptomatik olduğundan serum sodyum düzeylerinin takibi önemlidir ve yaşlılarda ve siroz hastalarında daha sık gerçekleştirilmelidir (bkz . “İstenmeyen etkiler ve “Doz aşımı”).

Özellikle yaşlılar, genel durumu kötü olan hastalar, bazı ilaçlarla farmakolojik tedavi alanlar, ödem ve asitli sirozu olanlar, koroner arter veya kalp yetmezliği gibi risk altındaki popülasyonlarda hipokalemi (<3,4 mmol/l) ile birlikte potasyum kaybı tiyazid diüretiklerinin ana riskidir. Esas olarak böyle vakalarda hipokalemi dijital toksisitesini ve aritmi riskini artırır. Uzun QT intervali olan hastalar da konjenital veya iatrojenik kökenine bakılmaksızın risk altındadır, bu hastalarda hipokalemi, bradikardi gibi ciddi, potansiyel olarak ölümcül “torsade de pointes” gibi aritmilere neden olabilir. Tüm bu vakalarda tedavinin ilk haftasından başlayarak serum potasyum düzeylerinin takibi zorunludur. Herhangi bir hipokalemi tespit edilirse uygun şekilde düzeltilmelidir.

Tiyazid diüretikleri idrarla kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyum düzeylerinde hafif ve geçici bir artışa neden olur. Hiperkalsemi daha önce var olan ve tanılanmamış hiperparatiroidiye bağlı olabilir.

Tanısal girişimler yapılmadan önce tedavi kesilmelidir.

Diyabetik hastalarda özellikle de hipokalemi varlığında kan şekeri izlenmelidir.

Hiperürisemik hastalarda gut ataklarına eğilim artabilir.

Renal fonksiyon ve diüretikler: Tiyazid diüretikleri yalnızca renal fonksiyon tamamen normal veya yalnızca hafifçe bozulmuş olduğunda (erişkinlerde serum kreatininin 25 mg/l'in yani 220 µmol/l'nin altında olduğunda) tamamen etkilidir. Yaşlılarda kreatinin değeri yaş, ağırlık ve cinsiyete göre düzeltilmelidir.

Tedavi başlangıcında diüretikle oluşan su ve sodyum kaybı ile oluşan hipovolemi glomerüler filtrasyonda düşüş ile ilişkilidir. Üre ve plazma kreatininde artışa yol açabilir. Bu geçici fonksiyonel renal yetmezlik normal renal fonksiyonu olan hastalarda soruna yol açmaz fakat altta yatan renal yetmezlik kötüleştirebilir.

Atletler

Atletler bu ürünün antidoping testlerinde pozitif sonuca neden olabilecek aktif madde içerdiğinden haberdar olmalıdır.

Ürün laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

DELAPRIL

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Potasyum ve potasyum tutucu diüretikler: Delapril tedavisi tiyazid diüretiklerinden kaynaklı potasyum kaybını azaltabilir.

Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid, triamteren ve diğerleri) veya potasyum tuzlarının uygulanması hiperkalemi riskini artırabilir. Bu nedenle bu ilaçların kullanımı eğer gerekli ise dikkatle uygulanmalı ve potasyum düzeyleri sıkça izlenmelidir.

Kullanılırken önlem alınması gereken kombinasyonlar:

Diüretikler: Diüretik alan hastalar özellikle de volüm ve/veya tuz kaybı olanlar ADE inhibitörü tedavisi başlanmasını takiben kan basıncında aşırı bir düşme yaşayabilirler. Hipotansif etki olasılığı diüretiğin kesilmesi, kullanımdan önce hacim veya tuz alımının artırılması ve tedaviye düşük dozlarda ADE inhibitörü ile başlanması ile azaltılabilir. Doz dikkatli bir şekilde artırılmalıdır.

Lityum: ADE inhibitörleri ve lityumla eş zamanlı tedavi alan hastalarda kan lityum düzeylerinde artış ve lityum zehirlenmesi semptomları bildirilmiştir. Bu nedenle bu iki ilacın eş zamanlı uygulaması dikkatle yapılmalıdır ve lityum kan konsantrasyonları sıklıkla kontrol edilmelidir. Bir diüretiğin eş zamanlı uygulaması lityum toksisitesini artırabilir.

Anestetikler: ADE inhibitörleri bazı anestetik ilaçların hipotansif etkilerini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/antipsikotikler: Postural hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Antihipertansif ajanlar: ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini artırır.

Allopurinol, sitostatik veya immünosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid: ADE inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi lökopeni riskinde artışa neden olabilir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

Non-steroid antiinflamatuar ilaçların (NSAII) eş zamanlı uygulaması: ADE inhibitörleri NSAII (örn. Selektif Cox-2 inhibitörleri, 325 mg/gün'den itibaren asetil salisilik asit ve non-selektif NSAII) ile birlikte verildiğinde antihipertansif etki azalabilir.

NSAII ve ADE inhibitörü eş zamanlı kullanımı renal fonksiyonda kötüleşmeyi artırabilir ve özellikle de öncesinde bozulmuş renal fonksiyon bulunan hastalarda olası akut renal yetmezlik ve serum potasyum artışına neden olabilir. Kombinasyon özellikle yaşlı hastalarda dikkatle verilmelidir. Hastalar yeterli şekilde rehydrate edilmelidir ve eş zamanlı tedavi başlatılırken renal fonksiyonların izlenmesi düşünülmelidir.

Antasitler: ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltabilir.

Sempatomimetikler: ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir; istenen etkinin elde edildiğini doğrulamak için hastalar yakından izlenmelidir.

Alkol: Hipotansif etkiyi artırır.

ADE inhibitörlerinin ve antidiyabetiklerin (oral ajanlar veya insülin) birlikte uygulanması kombine tedavinin ilk haftalarında ve bozulmuş renal fonksiyonları olan hastalarda antidiyabetik etkiyi artırarak hipoglisemi riskine yol açabilir.

INDAPAMİD

Önerilmeyen kombinasyonlar

Lityum: Diüretik tedavi sırasında veya düşük sodyumlu diyet esnasında serum lityum düzeyleri artabilir. Eş zamanlı kullanım endike olduğunda serum lityum düzeyleri yakın kontrol altında tutulmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır.

Kullanılırken önlem alınması gereken kombinasyonlar

“Torsade de pointes”e neden olabilen ilaçlar: Sınıf Ia antiaritmik ilaçlar (kinidin, hidrokinidin, disopiramid); sınıf III antiaritmik ajanlar (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid); antipsikotikler: Fenotiazinler (klorpromazin, siyamemazin, levopromazin, tioridazinler, trifluperazin); benzamidler (amisulpirid, sulprid, sultoprid, tiaprid), butirofenonlar (droperidol, haloperidol); diğerleri: Bepriidil, sisaprid, difemanil, i.v. eritromisin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksasin, moksifloksasin, vinkamin i.v.: Ventriküler artimi riskinde artış, özellikle “torsade de pointes” (hipokalemi bir risk faktörüdür).

Potasyum düzeyleri kontrol edilmeli ve eş zamanlı tedavi başlanmadan önce hipokalemi düzeltilmelidir. Belirti ve bulgular, EKG ve plazma elektrolitleri izlenmelidir.

Hipokalemi varlığında “torsades de pointes” riski ile ilişkili ilaçları kullanmayın.

Sistemik NSAII'ler (selektif COX-2 inhibitörleri dahil), salisilatlar (>3 g/gün): Indapamidin antihipertansif etkisi azalabilir. Dehydrate hastalarda akut renal yetmezlik riski vardır (glomerüler filtrasyonda azalma). Bu nedenle tedavi başlangıcında hastanın hidrate edilmesi ve renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir.

ADE inhibitörleri: Sodyum kaybı olan (özellikle renal arter stenozu olan) hastalarda

ADE inhibitörü verildiğinde ani arteriyel hipotansiyon ve/veya akut renal yetmezlik riski. Esansiyel arteriyel hipertansiyonda bir diüretikle daha önceki tedavide sodyum kaybı ortaya çıktıysa, gerektiğinde:

- ◆ ADE-inhibitörü tedavisinin başlangıcından 3 gün önce diüretik kesilebilir ve bir hipokalemik diüretik başlanabilir
- ◆ ADE inhibitörü düşük dozda başlanarak progresif olarak artırılabilir

Konjestif kalp yetmezliğinde çok düşük dozda ADE inhibitörünü ilgili hipokalemik diüretik dozunu azaltarak başlayın.

Tüm vakalarda renal fonksiyonu (serum kreatinin) ADE inhibitörü tedavisinin ilk haftalarında izleyin.

Metformin: Diüretik nedenli fonksiyonel renal yetmezlik durumunda özellikle de loop diüretikleri ile metformin kaynaklı laktik asidoz riski artar. Plazma kreatinini erkeklerde 15 mg/l (135 µmol/litre) ve kadınlarda 12 mg/l (110 µmol/litre) üzerinde ise metformin verilmemelidir.

İyotlu kontrast maddeler: Diüretik tedavisi dehidratasyona yol açmışsa yüksek dozda kontrast madde kullanımı ile akut renal yetmezlik riski artar. Kontrast madde vermeden önce hasta rehidrate edilmelidir.

İmipramin benzeri (trisiklik) antidepresanlar, nöroleptikler: Bu kombinasyon antihipertansif etkiye ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir (aditif etki).

Kalsiyum tuzları: Kalsiyumun üriner atılımında bozulma nedeniyle hiperkalsemi riski.

Siklosporin, takrolimus: Dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde değişim olmaksızın serum kreatininde artış riski, sıvı ve sodyum deplesyonu olmaksızın da ortaya çıkabilir.

Kortikosteroidler, tetrakosaktid (sistemik yolla): Antihipertansif etkide azalma (kortikosteroidlere bağlı sıvı ve sodyum retansiyonu).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitörleri plasentayı geçer ve gebe kadınlara uygulandığında fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteye neden olabilir.

İlk trimesterde maruziyetin fetal sonucu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörüne fetal maruziyet neonatal hipotansiyon, renal yetmezlik, yüz veya kafatası deformiteleri ve/veya ölümle ilişkilidir. Maternal oligohidramniyoz da bildirilmiştir. Uzun kontraktürleri, kraniofasial deformiteler, hipoplastik akciğer gelişimi ve intrauterin gelişme geriliği oligohidramniyozla ilişkili olarak bildirilmiştir. İntrauterin ADE inhibitörü olan bebekler hipotansiyon oligüri ve hiperkalemi açısından yakın takip edilmelidir. Oligüri kan basıncı ve renal perfüzyon desteği ile tedavi edilmelidir.

İntrauterin gelişme geriliği, prematürite, patent duktus arteriozus ve fetal ölüm de bildirilmiştir, fakat bunların ADE inhibitörleriyle mi yoksa altta yatan maternal hastalıklarla mı ilişkili olduğu açık değildir.

Gebelik dönemi

Genel kural olarak diüretikler gebelikte ve bu durumda kadınlarda ortaya çıkan fizyolojik ödem tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır. Diüretikler fetoplental iskemiye ve bununla ilişkili olarak fetal gelişme bozukluğu riskine yol açabilir.

Bu nedenlerle DELAPRİD gebelikte kontrendikedir.

Bir ADE inhibitörü alırken gebe kalan kadınlar fetüs üzerindeki potansiyel zarar hakkında bilgilendirilmeli ve tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

ADE inhibitörleri ve indapamid anne sütüne geçer ve bunların emzirilen bebek üzerindeki etkileri belirsizdir. Emziren kadınların ADE inhibitörü alırken emzirmemeleri tavsiye edilir. DELAPRID laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanırken nadiren sersemlik veya dikkatsizlik veya kan basıncında düşme ile ilişkili diğer reaksiyonların ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

DELAPRID tedavisinin en sık yan etkileri sersemlik veya baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, öksürük, epigastrik ağrı, kusma, döküntü ve kaşıntıdır. Seyrek olarak CPK (kreatin fosfokinaz) ve LDH (laktat dehidrojenaz) yükselmesi bildirilmiştir. ADE inhibitörlerinin tersine tek başına kullanılan veya kombinasyon içerisindeki tiyazid diüretikleri potasyum düzeylerinde önemli değişikliklerle ilişkili değildir.

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

Aşağıdaki istenmeyen olaylar ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkilidir:

Kardiyovasküler hastalıkları:

Yaygın: sersemlik, güçsüzlük hissi, görme bozukluğu ile birlikte hipotansiyon,

Seyrek: bilinç kaybı (senkop) ile birlikte hipotansiyon,

Çok seyrek: hipotansiyon ile ilişkili taşikardi, palpasyonu aritmi, anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik ataklar, serebral hemoraji,

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: akut renal yetmezlik, daha önce var olan renal yetmezlikte kötüleşme,

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: öksürük,

Seyrek: dispne, sinüzit, rinit, glossit, bronşit ve bronkospazm,

Çok seyrek: anjiyotik ödem,

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: bulantı, kusma,

Seyrek: karın ağrısı, hazımsızlık, diyare, konstipasyon, ağız kuruluğu,

Hepatobiliyer hastalıkları

Çok seyrek: kolestatik sarılık, hepatit, pankreatit, ileus,

Deri ve derialtı doku hastalıkları ve vasküler hastalıkları

Seyrek: döküntü, pruritus, ürtiker, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, psoriasis benzeri döküntüler, alopesi, ateş, miyalji, artralji, eozinofili ve/veya ANA artışı,

Çok seyrek: yüz ve orofarengal dokuları kapsayan anjiyonörotik ödem,

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: sersemlik, yorgunluk, depresyon, uyku bozuklukları, pareteziler, impotans, denge bozukluğu, konfüzyon, tinnitus, görme bozukluğu,

Laboratuvar parametreleri:

Seyrek: karaciğer enzimlerinde ve serum bilirubinde artış, ilaç kesildiğinde geri dönen kan üre ve plazma kreatinin artışı, renal yetmezlik, ciddi kalp yetmezliği, renovasküler hipertansiyon ve hemoglobin, hematokrit, trombosit ve lökosit sayısında azalma.

Çok seyrek: agranülositoz veya pansitopeni, konjenital glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde hemolitik anemi.

ADE inhibitörü tedavisi aldosteron sekresyonunu azalttığından tedavi sırasında kan potasyum seviyeleri artabilir. Potasyum tutucu diüretiklerin (spironolakton, amilorid ve triamteren gibi) ve potasyum desteklerinin kullanımından kaçınmak gerekir (bkz. "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

İNDAPAMİD türü tiyazid diüretikleri ile ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda yer almaktadır:

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok seyrek: trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi,

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: sersemlik, yorgunluk, baş ağrısı, parestezi,

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: aritmiler, hipotansiyon,

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek : bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu,

Çok seyrek: pankreatit,

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: karaciğer fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetmezliği olanlarda hepatik ensefalopati (bkz. "Kontrendikasyonlar" ve "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: makulopapüler döküntü,

Seyrek: purpura,

Çok seyrek: daha önce var olan akut sistemik lupus eritematozusta kötüleşme,

Laboratuvar parametreleri:

Seyrek: hipokalemi, hipokalemi ile birlikte potasyum kaybı, hipovolemi ile birlikte hiponatremi, ürik asit ve glukoz düzeylerinde artış ve klorür iyonlarında eş zamanlı kaybın yol açtığı kompansatuar ikincil metabolik alkaloz,

Çok seyrek: hiperkalsemi

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları ciddi hipotansiyon, şok, dalgınlık hali, bradikardi, elektrolit bozuklukları ve renal yetmezliktir.

40 mg'a kadar indapamid aşırı dozları herhangi bir toksisite belirtisi oluşturmamıştır.

Akut indapamid doz aşımının ana belirtileri su/elektrolit bozukluklarıdır (hiponatremi, hipokalemi). Klinik belirtiler bulantı, kusma, hipotansiyon, kramplar, sersemlik, halsizlik, konfüzyon, poliüri veya oligüri ve anüridir (hipovolemi nedeniyle).

Aşırı dozun alınmasından sonra, hasta tercihen yoğun bakım ünitesi olmak üzere, yakın takip altında tutulmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinin sıklıkla izlenmelidir. Terapötik ölçümler semptomların doğasına ve ciddiyetine bağlıdır. Elektrolit dengesizliğinin uygun şekilde düzeltilmesi gerekir. Eğer ilaç yakın zamanda alınmışsa, emilimi önlemek için ilaç alınımından sonra 30 dakika içinde önlemler (gastrik lavajı adsorban uygulanması ve sodyum sülfat) alınmalı ve eliminasyon hızlandırılmalıdır. Hipotansiyon ortaya çıktığında, hasta şok pozisyonuna yerleştirilmeli ve hızla salin çözeltisi verilmelidir. Anjiyotensin II ile tedavi düşünülmelidir. Bradikardi ya da aşırı vagal reaksiyonlar atropin uygulanması ile tedavi edilmelidir. Eğer gerekli ise bir pacemaker kullanılabilir. ADE inhibitörleri dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Yüksek akımlı poliakrilonitril membranların kullanımından kaçınılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: renin anjiyotensin sistemi üzerine etki eden ilaçlar–ADE inhibitörleri ve diüretikler.

ATC kodu: C09BA12.

DELAPRİD bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan delapril ve uzun etkili ve diüretik etkili bir antihipertansif olan indapamidin yeni bir kombinasyonudur.

Delaprilin antihipertansif etkisi anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin inhibisyonu ile ortaya çıkar; bileşiğin lipofilik etkisinden dolayı inhibisyonu esas olarak damar duvarında gerçekleşir.

Delapril periferik direnci düşürür ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajı yoluyla sodyum ve su eliminasyonunu artırır. Arteriyel basınç düşmesi kalp hızında kompensatuar artışa yol açmaz.

İndapamid antihipertansif etkisini ikili etki mekanizması ile ortaya çıkartır: Damar duvarına doğrudan etkiyle periferik dirençte azalma ve periferik tübüler epitelde sodyum geri emiliminin engellenmesi ile diüretik etki. Tiyazid diüretikleri ile kıyaslandığında potasyum kaybı riski daha azdır ve lipid ve glukoz metabolizmasında negatif bir etki uzun dönemli tedavilerde bile gözlemlenmemiştir. İndapamid hipertansiyonu olan hastalarda vasküler hiperreaktiviteyi düz kas fibro-hücrelerinde transmembran iyon değişimini etkileyerek azaltır; aynı zamanda noradrenalin ve anjiyotensin II'ye vasküler hiperreaktiviteyi de azaltır.

Delapril/indapamid kombinasyonu ile gözlemlenen etki sinerjizmi ilgili farmakolojik etkilerdeki tamamlayıcılığa dayanır.

İndapamidin antihipertansif etkisi, anjiyotensin ve aldosteron salınımını artıran plazma renin artışı ile önlenir.

ADE inhibitörünün antihipertansif etkisi buna zıt olarak plazma renin aktivitesi ile yakın ilişkidir. Delapril ve indapamid kombinasyonu ADE inhibitörünün renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkili şekilde inhibe etmesi ve indapamidin antihipertansif etkisini tamamen koruması için optimal şartları sağlar.

Diğer bir etki sinerjizmi ise anjiyotensin II ile ilgilidir. Delapril tarafından anjiyotensin II sentezinin inhibe edilmesi ve indapamid tarafından vazokonstriktör etkisinin inhibisyonudur.

Her iki bileşenin yarı dozlarıyla yapılan klinik çalışmalarda önemli antihipertansif etkiler gözlemlenmiştir, aynı zamanda tek tek bileşenlerin standart dozlarıyla karşılaştırıldığında da aynı bulgu gözlemlenmiş ve delapril/indapamid sinerjisi doğrulanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

DELAPRİL

Emilim:

Delapril Emilimi gastrointestinal kanalda yiyecek varlığından etkilenmez.

Dağılım:

Esas serum metabolit MI'dir ve bunu MIII takip ederken, serum MII, inaktif bir siklik metabolit ve değişmemiş delapril konsantrasyonları düşer. Metabolit MI diğer dolaşımdaki metabolitlerle karşılaştırıldığında en yüksek zirve kan konsantrasyonu zamanlarına 1,3 – 1,6 saat içerisinde ulaşılır. Delapril ve MI %95'i aşan oranda serum proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Farmakokinetik çalışmalar delaprilin gastrointestinal kanalda hızla emildikten sonra aktif formları delapril-diasit (MI) ve 5-hidroksi-delapril-diaside (MIII) metabolize edildiğini göstermiştir.

Eliminasyon:

Ürünün yaklaşık %60'i 24 saatlik idrarla atılır, esas olarak MI ve MIII metabolitleri şeklinde ve minimum miktarlarda MII ve değişmemiş delapril şeklindedir. Feçes ile atılım üriner atılıma tamamlayıcıdır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tekrarlanan uygulamalar delapril ve metabolitleri için birikim fenomenine yol açmaz.

İNDAPAMİD

Emilim:

Indapamid gastrointestinal kanalda hızla ve tümüyle emilir. Yiyecekler indapamidin biyoyararlanımını değiştirmez.

Dağılım:

Tek doz oral uygulamayı takiben maksimum plazma konsantrasyonuna insanlarda 2 saat içerisinde ulaşılır. Plazma proteinlerine bağlanma %76'dır. İndapamid eritrositlere geniş oranda bağlanır.

Biyotransformasyon:

Indapamid yoğun olarak metabolize edilir.

Eliminasyon:

Atılım esas olarak üriner yoldadır (yaklaşık %70) ve feçesle de daha düşük miktarda atılım gerçekleşir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Delapril ve indapamidin eş zamanlı uygulaması her iki bileşenin farmakokinetik özellikleri bakımından karşılıklı etkileşim göstermez.

İki aktif maddenin tekrarlayan uygulaması tek tek bileşenler için birikim fenomenine yol açmaz.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

LD₅₀ (sıça ve fare, os): >2.500 mg/kg.

LD₅₀ (sıçan i.p.): 919 mg/kg

LD₅₀ (fare, i.p.): 172 mg/kg

Tekrarlayan uygulamalarda toksisite

Sıçanlardaki kronik toksisite testlerinde 6 aya kadar günlük maksimum terapötik dozun 15 katına kadar dozlarda delapril indapamid kombinasyonu nazal kavite mukozasında iritatif fenomenlere, elektrolitlerde, üre ve kreatininde bozukluklara yol açmış ve doza bağlı şekilde potasyum, sodyum ve klorür plazma konsantrasyonlarında düşme gözlemlenmiştir. Dişi sıçanlarda artmış tübüler bazofili ve nefrokalsinozis insidansı dikkat çekmiştir. Her iki cinsiyetten sıçanlarda adrenal glomerüler alanda kalınlaşma gözlemlenmiştir.

Yüksek dozların uygulamasıyla seyrek gastrik ve çekum inflamasyon ve ülserasyon vakaları görülmüştür.

Köpeklerde, maksimum terapötik dozun 125 katına kadar dozlarla kusma, yumuşak dışkılama, gastrik değişikliklerle birlikte emesis, hemorajik odaklar ve konjesyon saptanmıştır: İki hayvanda da ülseratif stomatit ortaya çıkmıştır.

Gözlemlenen fenomenler tekli bileşenler için tarif edilenlerden farklı değildir.

Teratojenез ve fetal toksisite

Delapril ve indapamidin reproduktif sıklüsa doğrudan etkisi bulunmamaktadır. İki bileşenin eş zamanlı uygulaması tavşan ve sıçanlarda embryo-fetal toksik etki göstermemiştir.

Ürünün yüksek dozları ile gelişmede yavaşlama ve hidronefroz gözlemlenmiştir.

Mutajenez ve karsinojenез

Delapril-indapamid kombinasyonunun in vitro ve in vivo gerçekleştirilen testlerde mutajenik etkisi gözlemlenmemiştir.

Kombinasyonla herhangi bir karsinojenik çalışma yapılmamıştır; ancak tek tek bileşenlerle yapılan tüm çalışmalarda her zaman negatif sonuçlar elde edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerim listesi

Laktozmonohidrat, düşük substitüe hidroksipropil selüloz, hidroksipropil selüloz, magnezyum stearat.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

Belirtilen raf ömrü açılmayan ve doğru şekilde muhafaza edilen ambalaj içindir.

Ürün açıldıktan sonra 2 ay içerisinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C nin altında oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

Kullandıktan sonra şişeyi tekrar doğru şekilde kapatın.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İç ambalaj: Çocuk emniyetli vidalı kapaklı amber renkli cam şişe. Vidalı kapak dehidrate edici (silika jel) içeren tıpaya sahiptir.

Dış ambalaj: Baskılı ince karton kutu.

28 tablet 30 mg delapril ve 2,5 mg indapamid içeren kutu.

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

Çocuklar tarafından uygunsuz kullanımdan kaçınmak için ambalaj akılcı ve kendiliğinden bir açma sistemine sahiptir. Bu nedenle aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır:

- 1) Açmak için bastırın ve aynı zamanda kapağı çevirin
- 2) Kapatmak için kuvvetle bastırarak çevirin.

7. RUHSAT SAHİBİ

Chiesi İlaç Ticaret A.Ş

Büyükdere cad. No:122 Özsezen İş Merkezi C Blok Kat:3 Esentepe-Şişli İstanbul

Tel: 0212 370 9100

Fax: 0212 370 9127

8. RUHSATI NUMARASI:

127/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ