

KISA ÜRÜN B LG S

1.BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

SAMLODEX 5 mg Tablet

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

S-amlodipin besilat 6,945 mg (5 mg S-amlodipin baza e de er)

Yardımcı maddeler:

Sodyum ni asta glikolat 4,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

Tablet.

Beyaz beyazımsı, yuvarlak, bikonveks tabletler eklindedir.

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

1. Esansiyel Hipertansiyon:

Kan basıncını kontrol altına almada tek ba ına ya da di er antihipertansiflerle kombine olarak kullanılabilir.

2. Koroner Arter Hastal ı:

Kronik stabil angina: Kronik stabil anginanın semptomatik tedavisinde endikedir. Tek ba ına ya da di er antianginal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

Vazospastik ya da Prizmental Angina: Koroner damarlarda vazospazma ba lı geli en angina ataklarının tedavisinde endikedir.

Tek ba ına ya da di er antianginal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/uygulama sıkl ı ve süresi:

Hipertansiyon ve anjina için mutad ba langıç dozu günde bir defa 2,5 mg SAMLODEX'dir ve hastanın ki isel cevabına ba lı olarak, doz maksimum 5 mg'a artırılabilir.

SAMLODEX ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiotensin dönü türücü enzim inhibitörlerinin kullanıldı ı hallerde SAMLODEX dozunun ayarlanması gerekmez.

Uygulama ekli:

A ızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:

Karaci er yetmezli i:

Karaci er fonksiyonları bozulmu hastalarda SAMLODEX'in yarılanma ömrü uzamaktadır. Bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemi tir.

Böbrek yetmezli i:

SAMLODEX bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon de i iklikleri, renal bozuklu un derecesi ile ili kili de ildir. Amlodipin diyalize edilemez.

Pediyatrik popülasyon:

6-17 ya lar arasındaki pediyatrik hipertansif hastalarda önerilen antihipertansif oral doz günde bir kez 1,25-2,5 mg'dır. Günde 2,5 mg'ın üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemi tir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). Bu nedenle önerilen maksimum S-amlodipin dozu günde 2,5 mg'dır.

Amlodipinin 6 ya ın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

SAMLODEX, ya lı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldı ında e it derecede iyi tolere edilmi tir. Dolayısıyla ya lılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SAMLODEX, dihidropiridinlere, amlodipine ve ilacın bile iminde bulunan herhangi bir maddeye hassasiyeti oldu u bilinen hastalarda kontrendikedir.

A ır hipotansiyonu, ok (kardiyojenik ok dahil), sol ventrikül çıkı yolu obstrüksiyonu (örne in, yüksek dereceli klinik olarak anlamlı aort stenozu), akut miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezli i olanlarda SAMLODEX kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Amlodipinin vazodilatör etkisinin ba laması tedricidir. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmi tir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda di er periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörlerin kesilmesi

Amlodipin bir beta blokör de ildir. Bu sebeple beta blokörlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere kar ı hiçbir koruma sa lamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta blokör dozu tedricen azaltılmalıdır.

Kalp yetersizli i olan hastalarda kullanım

Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalı ma olan PRAISE-2 çalı masında, iskemik etyolojisi olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezli i hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezli inde kötüle me insidansını anlamlı olarak artırmadı ı, ancak pulmoner

ödeme artışı ile ilgili olabilir. (Bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler)

Amlodipin dahil kalsiyum kanal blokörleri, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda gelecekteki kardiyovasküler olayların risk ve mortalitesini artırabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Tüm diğer kalsiyum kanal antagonistlerinde olduğu gibi, amlodipinin yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemiştir. Bu yüzden, amlodipin doz aralığının düşük dozunda başlatılmalı, başlangıç tedavisinde ve doz artırımında dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaş doz titrasyonu ve dikkatli gözetim gerekebilmektedir.

Yaşlı hastalarda kullanım

Yaşlılarda doz artırımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım

Böbrek yetmezliği olan hastalarda amlodipin normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipinin plazma konsantrasyonlarındaki değişimler böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkilidir. Amlodipin diyaliz olmamaktadır.

Amlodipin, düşük kardiyak rezervi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Miyokardiyal infarktüste tek başına kullanımını destekleyen veri yoktur. Amlodipinin hipertansif krizde etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Sodyum uyarısı

SAMLODEX her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri

Amlodipinin, tiazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dilatör nitrogliserin, nonsteroid antiinflamatuarlar ilaçlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte güvenli bir şekilde kullanılmıştır.

İnsan plazması ile yapılan çalışmalara ait in vitro veriler, amlodipinin test edilen ilaçların (digoksin, fenitoin, varfarin veya indometazin) proteine bağlanmaları üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda biyoyararlanım artışına bağlı olarak kan basıncı düşürme etkisinde artışa neden olabileceğinden önerilmez.

Ayrıca listelenmiş çalışmalarda, ne amlodipinin ne de diğer ilaçların çalışmaları boyunca birlikte kullanıldıklarında farmakokinetiklerinde belirgin bir değişiklik yoktur.

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

Simetidin: Amlodipinin simetidin ile beraber uygulanması, amlodipinin farmakokineti üzerinde etkisi olmamıştır.

Greyfurt suyu: 20 saatlik gönüllüde, 240 ml greyfurt suyu ile beraber tek doz 10 mg amlodipinin oral uygulanmasının, amlodipinin farmakokineti üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Alüminyum/magnezyum (antiasit): Alüminyum/magnezyum içeren bir antiasitin tek doz amlodipin ile birlikte uygulanması, amlodipinin farmakokineti üzerinde önemli bir etki yaratmamıştır.

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan hastalara tek doz 100 mg sildenafil uygulanması, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerinde hiçbir etki yapmamıştır. Amlodipin ve sildenafil kombine olarak kullanıldığında, her ajan birbirinden bağımsız olarak, kendi kan basıncını düşürme etkisini göstermiştir.

CYP3A4 inhibitörleri: CYP3A4 inhibitörü eritromisin ile genç hastalarda ve diltiazem ile yaşlı hastalarda birlikte kullanımı ile amlodipinin plazma konsantrasyonları sırasıyla %22 ve %50 oranında artmıştır. Bu bulgunun klinik anlamlılığı belirsizdir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla artıracağı söylenemez. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır; ancak bu etkileşimle bağlantılı yan etkiler rapor edilmemiştir.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerine etkilerine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, sarı kantaron gibi) birlikte kullanımı, düşük amlodipin plazma konsantrasyonlarına sebep olabilir. Amlodipin, CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

Atorvastatin: Tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin ile beraber 80 mg atorvastatin uygulaması, atorvastatinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır.

Digoksin: Normal gönüllülerde, amlodipin ile digoksinin beraber uygulanması, serum digoksin seviyelerini veya digoksinin renal klerensini de etkilememiştir.

Etanol (alkol): Tek ve tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin uygulaması etanol farmakokineti üzerinde anlamlı hiçbir etki oluşturmemiştir.

Varfarin: Amlodipin ve varfarinin beraber uygulanması, varfarinin protrombin cevab süresini de etkilememiştir.

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, amlodipinin, siklosporinin farmakokineti üzerinde anlamlı olarak de etkilemediğini göstermiştir.

İlaç/Laboratuvar Testi Etkileşimleri: Bilinen etkileşim yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer/böbrek yetmezliği:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaları, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandıktan emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha emin bir tedavi alternatifi bulunmadıkça ve hastalığın kendisinin anne ve fetus için daha büyük risk taşıdığı durumlarda tavsiye edilebilir.

Laktasyon dönemi

Amlodipinin insanlarda laktasyon dönemindeki emniyeti saptanmamıştır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bazı dihidropiridin bileşikleri hayvanlarda teratojenik bulunmuş olsa bile sıçan ve tavşan verileri amlodipin için teratojenik etkiyi kanıtlamamıştır. Amlodipin, hayvan üreme deneylerinde, insanlara tavsiye edilen maksimum dozun 50 misli doz seviyesinde sıçanlarda doğumu geciktirme ve doğum travmasını uzatmadığına toksisite göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amlodipin ile mevcut olan klinik deneyime göre, SAMLODEX'in hastanın araç ve makine kullanma kabiliyetini bozması muhtemel değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Amlodipin iyi tolere edilir. Hipertansiyonlu veya anjinal hastalarda yapılan plasebo kontrollü klinik araştırmalarda görülen yan etkilerin sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırması çok yaygın ($1/10$); yaygın ($1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($1/1000$ ila $<1/100$) seyrek ($1/10000$ ila $<1/1000$), çok seyrek ($<1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Purpura, trombositopeni, lökopeni,

Ba ı ıklık sistemi bozuklukları:

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Endokrin bozukluklar

Yaygın olmayan: Jinekomasti

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyku basması

Yaygın olmayan: mpotans, duygu durum dalgalanmaları, uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Ba dönmesi, sersemlik, ba a rısı, yüzde kızarma, uyku basması

Yaygın olmayan: Tat almada bozulma, terlemede artı , hipertoni, hipoestezi/parestezi, periferik nöropati, senkop, tremor

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Görme bozuklu u, görmede bulanıklık

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Ödem, çarpıntı (palpitasyon)

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, aritmi, ventriküler ta ikardi, atriyal fibrilasyon

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, vaskülit

Solunum, gö üs bozuklukları ve mediasten bozuklukları

Yaygın olmayan: Öksürük, dispne, rinit

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Bağırsak hareketlerinde değişiklik, ağız kuruluğu, dispepsi (gastrit dahil) dijitaleti hiperplazisi, pankreatit, kusma

Hepato-biliyer bozukluklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoklukla koleastazis ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, pruritusu da içeren alerjik reaksiyonlar

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Artralji, kas krampları, miyalji, sırt ağrısı,

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Asteni, kırıklık hali, ağrı

Ara tırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

Bu klinik çalışmalarda amlodipine bağlı klinik olarak anlamlı laboratuvar testlerinde anomali paterni gözlenmemiştir.

Amlodipin kullanımı sırasında hospitalizasyon gerektirecek şiddette bazı vakalar rapor edilmiştir. Çok kez nedensel ili kin belli değildir.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon:**

6-17 yaş arası:

Amlodipin çocuklarda iyi tolere edilir. Advers olaylar, erişkinlerde görülene benzerdir. 268 çocukta yapılan bir çalışmada, en sık bildirilen advers olaylar aşağıda listelenmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları: baş ağrısı, baş dönmesi

Vasküler bozukluklar: vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediasten bozuklukları: epistaksis

Gastrointestinal bozukluklar: karın ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıkları: asteni

Advers olayların çoğu hafif veya orta şiddettedir. Ağır advers olaylar (baskın olarak baş ağrısı), amlodipin 2,5 mg kullananların %7,2'sinde, amlodipin 5 mg kullananların %4,5'inde, plasebo kullananların %4,6'sında görülmüştür. En sık rastlanan çalı madan ayrılma sebebi, kontrol altına alınamayan hipertansiyondur. Laboratuvar anomalilerine bağlı olarak çalı madan ayrılma olgusu olmamıştır. Kalp hızında önemli bir de i iklik görülmemiştir.

Üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sıklık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne 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 a ımı ve tedavisi

Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz a ımının a ırı periferik vazodilatasyon ve muhtemel refleks ta ikardiye yol açabileceğini dü ündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile ba layıp, ölümlü sonuçlanan öka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Sıklık gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasında kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Bazı durumlarda midenin yıkanması yararlı olabilir. Amlodipin doz a ımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseltilmesi, dola ımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir. Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması artıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir.

Intravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir. Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler sistem, kalsiyum kanal blokörü

ATC kodu: C08CA01

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gev etici etkiye ba lıdır. Amlodipinin anjina pektoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemi tir ama amlodipin total iskemik yükü a a ıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyolları dilate ederek kalbin kar ı kar ıya oldu u total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldı ndan, kalbin yükünün hafifletilmesi, miyokard enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.
2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyolların dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarda oksijen ula ımını arttırmaktadır.

Rasemik karı ım olarak, amlodipin R- ve S-amlodipin izomerlerini içerir, fakat sadece S-amlodipin terapötik etkiye sahiptir; R-amlodipin 1000-kat daha az etkindir. Bu nedenle antihipertansif ve antianjinal etkilerinden S-amlodipin sorumludur, R-amlodipinin ise istenmeyen etkilere yol açtı ı dü ünülmektedir. 2002 yılında yayımlanan bir çalı mada R-amlodipinin konsantrasyona ba ımlı olarak kinin aracılı mekanizmalarla nitrik oksit (NO) saldı ı, S-amlodipinin ise NO salınmasına neden olmadı ı bildirilmi tir. Bu nedenle konvansiyonel amlodipin formülasyonunun yarısını olu turan R-amlodipinin NO aracılı venodilasyona yol açtı ı ve ilaç ile ili kili advers etkilerden (periferik ödem, deride eritem ve yüz kızarması) sorumlu oldu u dü ünülmektedir. S-amlodipin ve amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ve güvenlik profillerinin kar ıla tırıldı ı çalı malarda 2,5 mg S-amlodipinin 5 mg amlodipin ile S-amlodipin emilimi ve eliminasyonu açısından biyoe de er oldu u, kan basıncını kontrol etmede iki formülasyon arasında anlamlı ölçüde fark olmadı ı ve her iki formülasyonun da iyi tolere edildi i bildirilmi tir.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yava ba laması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Anjinalı hastalarda amlodipinin günde tek doz uygulanması, toplam egzersiz zamanını, anjina ba langıcı için geçen süreyi, 1 mm ST segmenti çökmesi görülmesine kadar geçen süreyi uzatır ve hem anjina atak sıklı ını hem de nitrogliserin tablet tüketimini azaltır.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde de i iklik meydana gelmemi tir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Koroner Arter Hastalı ı (KAH) olan hastalarda kullanım

Amlodipinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile koroner ateroskleroz ve karotid aterosklerozu üzerine etkileri, amlodipinin vasküler etkilerinin de erlendirildi i prospektif randomize bir çalı mada (PREVENT) ara tırıldı ıdır. Bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalı mada, anjiyografi ile tanımlanmı koroner arter hastalı ı olan 825 hasta üç yıl boyunca izlenmi tir. Çalı ma popülasyonunda, daha önce miyokard enfarktüsü (MI) geçiren hastaların oranı % 45, ba langıçta perkütan transluminal koroner anjiyoplastisi (PTCA) olan

hastaların oranı % 42 ve anjina öyküsü olan hastaların oranı %69'dur. KAH'ın ciddiyeti, 1 damar hastalığı (hastaların %45'i) ile 3+ damar hastalığı (%21) arasında da ılmaktadır. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar (diyastolik kan basıncı (DBP) > 95mmHg) çalı madanıdır. Koroner arter lezyonlarının ilerleyi hızı üzerine bir etki ortaya konmamı sa da, amlodipin, karotis intima ve media tabakalarının kalınlaşmasını durdurmu tur. Amlodipin tedavisi uygulanan hastalarda, kardiyovasküler ölüm, MI, inme, PTCA, koroner arter baypas greftleme (CABG), kararsız anjina sebebiyle hospitalizasyon ve konjestif kalp yetersizli inin (KKY) kötüleşmesi gibi kombine sonuçlarında anlamlı bir azalma (-%31) gözlenmiştir.

Amlodipin ile tedavi edilen hastalarda revaskülarizasyon girişimlerinde (PTCA ve CABG) anlamlı bir azalma (-%42) görülmü tür. Plasebo grubuna kıyasla, amlodipin hastalarında kararsız anjina için hospitalizasyon daha az görülmü tür (-%33).

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalı madanıdır: Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT)². Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanı sıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

Tablo 1. CAMELOT'ta Önemli Klinik Sonuçların Sıklığı

CAMELOT

Klinik Sonuç	Amlodipin (N=663)	Plasebo (N=655)	Risk Azaltımı N (%) (p değeri)
Bileşik KV Sonlanım Noktası*	110 (16,6)	151 (23,1)	% 31 (0,003)
Anjina Sebebiyle Hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	% 42 (0,002)
Koroner Revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	% 27 (0,033)

* 1) CAMELOT'ta kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan MI, reversibl kardiyak arrest, koroner revaskülarizasyon, anjina pectoris sebebiyle hospitalizasyon, konjestif kalp yetersizliği sebebiyle hospitalizasyon, fatal veya fatal olmayan inme veya geçici iskemik atak (G A), daha önce periferik vasküler hastalık (PVH) tanısı almamış ve PVH tedavisi için girişim uygulanmak üzere hastaneye yatmamış olan bir denekte herhangi bir PVH tanısı olarak tanımlandı.

2) Bileşik KV sonlanım noktası, CAMELOT çalımasında primer etkinlik sonlanım noktası idi.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalıması (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalıması (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), hafif

ve orta hipertansiyonun ba langıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2,5-10 mg/gün) ve lisinopri (anjyotensin dönü türücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüreti i olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile kar ıla tırmak için yapılmı randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalı masıdır.

55 ya veya üzerindeki toplam 33 357 hipertansif hasta randomize edildi ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edildi. Hastalarda a a idakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokard enfarktüsü veya inme ya da belgelenmi ba ka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmu sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), sigara içme (%21,9). Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokard enfarktüsü bile imi idi.

Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı terapi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,98 %95 GA [0,90-1,07] p=0,65. Ayrıca, herhangi bir sebebe ba lı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,20.

Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi (ASCOT)

40-79 ya arası 19.257 hipertansif hastanın, antihipertansif tedavi olarak beta blokör (gerekirse ek olarak diüretik) tedavi koluna kar ı amlodipin (gerekirse ek olarak perindopril) içeren tedavi kolunun kardiyovasküler olaylar üzerine etkisinin de erlendirildi i Anglo- skandinav Kardiyak Sonuçlar Çalı ması Kan Basıncı Azaltma Kolu'nda (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-BPLA), daha önce miyokard infarktüsü geçirmemi ve kardiyovasküler risk faktörlerinden (erkek cinsiyet, >55 ya , sigara kullanımı, diyabet, birinci derece akrabada KKH öyküsü, TK:HDL oranı >6, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, geçirilmi serebrovasküler olay, spesifik EKG anomalisi, proteinüri/albuminüri) en az üçünün mevcut oldu u hastalar çalı maya dahil edilmi tir. Bu çift kör çalı mada, hastaların hedef kan basıncı de erleri; diyabetik olmayan hastalarda <140/90 mmHg, diyabetik hastalarda <130/80 mmHg idi. Yapılan ara analizde amlodipin içeren tedavi kolunda kardiyovasküler mortalite oranı di er tedavi kolundan anlamlı düzeyde daha az oldu u için, ASCOT-BPLA Çalı ması 5,5 yılda sonlandırılmı tir. Amlodipin içeren tedavi kolunda, kan basıncı de erleri çalı ma boyunca di er tedavi koluna göre daha dü ük olmu tur.

Amlodipin içeren tedavi kolunda a a idaki kardiyovasküler olaylarda anlamlı risk azalması sa lanmı tir:

Olay	Risk Azalması (%)	P de eri
Kardiyovasküler mortalite	%24	0.001
Tüm nedenlere ba lı mortalite	%11	0.02
Tüm kardiyovasküler olay ve giriimler	%16	0.0001
Ölümcül ve ölümcül olmayan inme	%23	0.0003

Kalp Yetersizli i olan hastalarda kullanım

NYHA (New York Heart Association-New York Kalp Cemiyeti) Sınıf II - IV kalp yetersizli i hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalı malar amlodipinin; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadı ını göstermi tir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönü türücü enzim (ACE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetersizli i olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalı mada (PRAISE), amlodipinin kalp yetersizli i olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artı a yol açmadı ı gösterilmi tir.

Non-iskemik etyolojiye ba lı NYHA III ve IV kalp yetersizli i olan ve stabil dozlarda ACE inhibitörleri, digital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalı masında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamı tir. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artı olmu tur, ancak plaseboyla kıyaslandı nda kalp yetersizli inin a ırla ma insidansında anlamlı bir fark olmamı tir.

Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 ya lar arası)

Amlodipinin 6-17 ya lar arasındaki hipertansif pediyatrik hastalardaki etkinli i, 268 hipertansiyon hastasında yürütülen 8 haftalık bir çift kör, plasebo kontrollü randomize geri çekme çalı masında gösterilmi tir. Tüm hastalar 2,5 mg veya 5 mg tedavi koluna randomize edilmi ve 4 hafta boyunca izlenmi , daha sonra 4 hafta daha 2,5 mg veya 5 mg amlodipin ya da plaseboya devam etmek üzere randomize edilmi tir. Ba langıç de erleri ile kar ıla tırıldı nda, günde tek doz 5 mg amlodipin tedavisinin sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma ile sonuçlandı ı görülmü tür. Oturur pozisyondaki sistolik kan basıncındaki plaseboya ayarlanmı ortalama azalmanın 5 mg amlodipin dozu ile 5,0 mmHg ve 2,5 mg amlodipin dozu ile 3,3 mmHg oldu u hesaplanmı tir. Yapılan alt grup analizleri, 6-13 ya lar arasındaki daha genç pediyatrik hastalarda elde edilen etkinlik sonuçlarının 14-17 ya lar arasındaki daha büyük pediyatrik hastalardaki ile kar ıla tırılabilir oldu unu göstermi tir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Randomize, açık etiketli, iki evreli, çaprazlama çalı mada 5 mg S-amlodipin ile 10 mg amlodipinin farmakokinetik özellikleri kar ıla tırılmı tir. Sa lıklı erkek gönüllülerde yürütülen bu çalı mada S-amlodipinin plazma konsantrasyon-zaman profilleri her iki formülasyonda da benzer bulunmu tur. ki formülasyon arasında ortalama (SS: Standart Sapma) EAA de erleri (referans fomülasyon 175,3 (45,1) ng×sa/ml'e kar ılıklı test formülasyon 161,7 (43,8) ng×sa/ml) açısından anlamlı fark görülmemi tir. Ayrıca iki formülasyonda S-amlodipin klerensinde de anlamlı fark görülmemi tir.

Emilim:

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır.

In vitro çalışmaları dolaşımdaki amlodipinin yaklaşık % 97,5'inin plazma proteinlerine bağlı olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Kararlı durum (steady state) plazma seviyelerine birbirini takip eden dozlarla 7 - 8 gün sonra erişilir. Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür. Ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Eliminasyon:

Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Doz ayarlaması/Doz ayarlaması Olmayan Durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda kullanımı:

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir.

Yaşlılarda amlodipin klerensi e ri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarı ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda e ri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründeki artış, çalışılan hasta grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Pediyatrik hastalarda kullanımı:

Bir klinik kronik kullanım çalışmasında, 12 ay ile 17 yaş arasındaki 73 hipertansif pediyatrik hastada ortalama günde 0,17 mg/kg dozda amlodipin kullanılmıştır. Medyan vücut ağırlığı 45 kg olan deneklerde klerens, erkeklerde 23,7 l/saat ve kadınlarda 17,6 l/saat bulunmuştur. Bu dağılım, 70 kg'lık bir erişkinde 24,8 l/saat olarak yayınlanan hesaplamalara benzerdir. 45 kg'lık bir hastada tahmini ortalama dağılım hacmi 1130 L (25,11 l/kg)'dır. 24 saatlik doz aralığı boyunca, kan basıncı etkisinin korunduğu pikler arasındaki fark ve varyasyon etkisinde ani düşüş ile görülmüştür. Erişkin farmakokinetiği ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada gözlenen bu parametreler, günde tek doz kullanımının uygun olduğunu göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez

ki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinogenez için herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

Mutajenez

Mutajenez çalışmaları, gen veya kromozom seviyesinde ilaca bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Fertilite Bozuklukları

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün diilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir.

*Hastaların ortalama ağırlığı 150 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102

Sodyum niasta glikolat

Kalsiyum karbonat

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet PA/ALL/PVC-Alüminyum folyo ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beheri 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"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAH B

Polpharma Sa lık Ürünleri San. ve Tic. A. .
Dikilita Mah. Prof. Dr. Bülent Tarcan Cad.
No: 5 Pak Mrk. K:8 Be ikta /Gayrettepe/ stanbul
Tel: 0212 266 6870
Faks: 0212 266 6871

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/848

9. LK RUHSAT TAR H / RUHSAT YEN LEME TAR H

lk ruhsat tarihi: 22.11.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YEN LENME TAR H