

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENİPİN 8 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet;

Etkin madde:

Benidipin hidroklorür 8 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilir) 179,4 mg

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkte, çentikli, yuvarlak film kaplı tablet

Çentik tabletin eşit dozlara bölünmesini sağlar.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon, renal parankimal hipertansiyon ve anjina pektoris tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

1. Hipertansiyon ve renal parankimal hipertansiyonda;

Erişkinlere genellikle kahvaltıdan sonra günde bir defa 2-4 mg benidipin hidroklorür uygulanır. 2-4 mg'lık dozlar yeterli gelmez ise dozaj hastanın yaşı ve semptomlarına göre günde 8 mg'a kadar arttırılabilir. Ağır hipertansiyon vakalarında, kahvaltıdan sonra günde bir kez 4-8 mg benidipin hidroklorür verilir.

2. Anjina pektoriste;

Erişkinlere genellikle kahvaltı ve akşam yemeğinden sonra günde iki kez 4 mg benidipin hidroklorür verilir. Dozaj hastanın yaşı ve semptomların şiddetine göre ayarlanabilir.

Uygulama şekli:

BENİPİN her gün aynı saatte (tercihen sabah kahvaltısından sonra) oral olarak bir miktar su ile alınır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunu kötüleştirebileceğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalarda BENİPİN doktor kontrolünde ve dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarla ilgili bilgi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda veya pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenliliği değerlendiren klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına ilişkin bilgi mevcut değildir. Aşırı kan basıncı düşüşü genellikle istenmeyen bir durum olarak kabul edildiğinden, hipertansiyon tedavisinde düşük dozda (2 mg/gün) tedaviye başlanması ve hastanın durumunu yakından izleyerek dikkatli bir şekilde uygulama yapılması tavsiye edilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Kardiyojenik şok geçiren hastalarda BENİPİN altta yatan semptomların şiddetlenmesine sebep olabilir.

Gebe veya gebe olması muhtemel kadınlarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BENİPİN, çok düşük kan basıncına sahip hastalara, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğuna sahip hastalara (BENİPİN karaciğer fonksiyon bozukluğunu artırabilir) ve yaşlı hastalara dikkatli verilmelidir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin aniden kesilmesi ile semptomlarda şiddetlenme bildirilmiştir. BENİPİN tedavisine geçici olarak ara verilmesi gerektiğinde, doz kademeli olarak azaltılmalı ve hasta sıkı gözlem altında tutulmalıdır. Ayrıca hastalar BENİPİN tedavisine doktora danışmadan ara vermemeleri konusunda uyarılmalıdır.

BENİPİN kan basıncında aşırı düşmelere ve geçici bilinç kaybına sebep olabilir. Böyle durumlarda dozun azaltılması veya ilaca geçici süreyle ara verilmesi gibi uygun önlemler alınmalıdır.

BENİPİN'in antihipertansif aktivitesi baş dönmesi gibi semptomları arttırabileceğinden yüksek yerlerde çalışma ve araç ve makine kullanma gibi potansiyel tehlikeleri olan aktiviteleri gerçekleştiren hastalar, çok daha dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

BENİPİN, aşırı düşük tansiyonu bulunan hastalarda antihipertansif etkisi sebebiyle kan basıncında ilave düşüşe neden olabilir.

Sürekli ayaktan peritoneal diyalize giren hastalarda diyaliz sıvısının görünümünde değişme ve sıvının bulanık bir hal alması tespit edilmiştir. Böyle bir durumda peritonit gibi durumlarla ayırıcı tanının yapılması gerekir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BENİPİN, diğer antihipertansif ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, antihipertansif aktivitenin artması sebebiyle, kan basıncında aşırı düşme görülebilir.

Digoksinin tübüler sekresyonunun kalsiyum antagonistleri ile inhibe edildiği ve bunun sonucunda da digoksinin kan konsantrasyonlarının yükseldiği ve dijital zehirlenmelerinin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu sebeple BENİPİN ile birlikte digoksin kullanan hastalarda digoksinin kan konsantrasyonu ve kalbin durumu monitörize edilmeli, eğer anormal bir durum görülürse digoksin dozu ayarlanmalı veya BENİPİN kesilmelidir.

Simetidin'in gastrik asiditeyi azalttığı ve bunun sonucunda da bazı ilaçların mideden absorpsiyonunda artışa sebep olduğu, ayrıca karaciğer mikrozomlarında kalsiyum antagonistlerinin metabolik enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu sebeple BENİPİN ve simetidini birlikte kullanan hastalarda kan basıncında aşırı düşüşler olabileceği akılda tutulmalıdır.

Rifampisin'in karaciğerde ilaç metabolizmaları ile ilişkili enzimleri indüklediği ve kalsiyum kanal blokerlerinin metabolizmasında artış ve kan konsantrasyonlarında düşüş görüleceği bildirilmiştir. Bu iki ilacın kombine kullanılması durumunda BENİPİN'in antihipertansif aktivitesinde azalma olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

İtrakonazol ve greyfurt suyu, BENİPİN'in karaciğerdeki metabolizmasını inhibe ederek kandaki benidipin hidroklorür konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. Bunun sonucunda kan basıncı aşırı derecede düşebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Benidipin hidroklorürün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvan deneylerinde (fareler, tavşanlar) fetal toksisite meydana geldiği ve gebeliğin son aşamalarında uygulanmasının gebelik süresini ve doğumu uzattığı bildirilmiştir. BENİPİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda benidipin hidroklorürün anne sütüne geçtiği bildirilmiştir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BENİPİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BENİPİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BENİPİN'in antihipertansif aktivitesi baş dönmesi gibi semptomları artırabileceğinden yüksek yerlerde çalışma ve araba kullanma gibi potansiyel tehlikeleri olan aktiviteleri gerçekleştiren hastalar, çok daha dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Benidipin hidroklorürün kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır. Vaka oranları, Ekim 1997'ye kadar olan ilaç kullanımı gözlemsel çalışmasından elde edilen verileri içermektedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, eozinofili
Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntüyü içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları
Seyrek: Kaşıntıyı içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları
Bilinmiyor: Fotosensitiviteyi içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, ortostatik hipotansiyon
Seyrek: Uyuşukluk, karıncalanma hissi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı, yüzde kızarma, sıcak basması, düşük tansiyon
Seyrek: Göğüste baskı hissi, bradikardi, taşikardi
Bilinmiyor: Ekstrasistol

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kabızlık
Seyrek: Karın ağrısı, bulantı, mide yanması, ağız kuruluğu
Bilinmiyor: İshal, kusma

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Anormal karaciğer fonksiyonu (yüksek AST, ALT, γ -GTP, bilirubin, Al-P, LDH, vb.)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Yüksek BUN, yüksek kreatinin

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ödem (yüz, alt bacaklar, eller), yüksek CK seviyeleri
Seyrek: Kulak çınlaması, parmaklarda kızarıklık ve sıcaklık hissi, boyun/omuz tutulması, öksürük, sık idrara çıkma, halsizlik, yüksek potasyum seviyeleri
Bilinmiyor: Diş eti hiperplazisi, jinekomasti, konjonktival kızarıklık, bulanık görme, terleme

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

BENİPİN doz aşımında kan basıncında aşırı düşmeler görülebilir. İlaç kan proteinlerine yüksek oranda bağlandığından ilacın hemodiyaliz ile kandan uzaklaştırılması etkili değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri (dihidropridin türevleri)

ATC kodu: C08CA15

Etki mekanizması

Benidipin hidroklorür, hücre zarındaki voltaja bağımlı kalsiyum kanalının DHP bağlanma bölgesine bağlanarak hücrelere kalsiyum girişini engeller ve böylece koroner ve periferik kan damarlarını genişletir. Bu ilacın yüksek derecede membran hareketliliğine sahip olduğu ve öncelikle hücre zarı yoluyla DHP bağlanma bölgesine bağlandığı düşünülmektedir. Ayrıca, izole vazokonstriksiyon üzerindeki inhibitör etkisi ve DHP bağlanma bölgesine olan afinitesi üzerine yapılan çalışmalar, DHP bağlanma bölgesine güçlü bir bağlanma afinitesine ve son derece yavaş bir ayrışma hızına sahip olduğunu doğrulamış ve ilacın kan konsantrasyonu ile çok az korelasyon gösteren sürekli bir etki ortaya koymuştur.

Benidipin hidroklorür, spontan hipertansiyonlu sıçanlara, DOCA-tuz ile indüklenmiş hipertansiyonlu sıçanlara ve renal hipertansiyonlu köpeklerle oral olarak uygulandığında, yavaş bir etki başlangıcı ve sürekli bir antihipertansif etki göstermiştir. Ayrıca, uzun süreli uygulamadan sonra bile tolerans gelişmemiştir. Ayrıca, bu ilaç, esansiyel hipertansiyonlu hastalara günde bir kez oral uygulandığında, kan basıncının günlük değişimini etkilemeden 24 saat boyunca stabil bir antihipertansif etki göstermiştir.

Benidipin hidroklorür, deneysel anjina modellerinde (sıçanlar) ve köpeklerde koroner arter ligasyonu ve reperfüzyonuna bağlı kalp fonksiyon bozukluğu ve iskemiye bağlı elektrokardiyogram değişikliklerini anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Ayrıca, efor anjinası olan hastalara oral uygulandığında, bu ilaç egzersizle tetiklenen iskemiye bağlı değişiklikler (elektrokardiogram ST depresyonu) üzerinde iyileştirici bir etki göstermiştir.

Benidipin hidroklorür, böbrek yetmezliği modeli (5/6 nefrektomi) ve spontan hipertansiyonlu sıçanlara tekrarlayan oral uygulama sonrası, hipotansif bir etki göstermiş ve böbrek fonksiyonunu iyileştirmiştir. Ayrıca, benidipin hidroklorür esansiyel hipertansiyonlu hastalara uygulandığında, böbrek kan akışında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, benidipin hidroklorür kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastalara uygulandığında, kreatinin klirensini ve üre nitrojen klirensini anlamlı ölçüde artırarak böbrek fonksiyonunu koruyucu bir etki göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik çalışmaları

Hipertansiyon

Benidipin hidroklorürün 1-8 mg'lık dozu, esansiyel hipertansiyonu (hafif ila orta şiddette) olan 549 hastaya oral yolla uygulandığında, etkililik oranı %84,2 (526 vakadan 443'ü) olmuştur.

Yan etki görülme sıklığı %7,8 (549 vakadan 43'ü) olmuştur. En sık görülen yan etkiler çarpıntı (12 vaka), yüzde kızarıklık (7 vaka), baş dönmesi ve baş ağrısı/başta ağırlık hissi (her biri 6

vaka), baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon ve yüzde ödem (her biri 3 vaka) ve kabızlık, ellerde ödem, alt bacaklarda ödem ve kulak çınlaması (her biri 2 vaka) olmuştur.

Benidipin hidroklorürün 2-8 mg'ı şiddetli hipertansiyonu olan 37 hastaya oral yolla uygulandığında, etkililik oranı %94,4 (34/36 vaka*) olmuştur. Yan etki oranı %5,4 (2/37 vaka) olmuştur. Gözlemlenen yan etkiler, genel halsizlik ve baş ağrısı olup, her birinden 1 vaka görülmüştür.

Benidipin hidroklorürün 2-8 mg'ı renal parankimal hipertansiyonu olan 39 hastaya oral yolla uygulandığında, etkililik oranı %82,4 (28/34 vaka*) olmuştur. Yan etki oranı %5,1 (2/39 vaka) olmuştur. Baş ağrısı, yüzde kızarıklık ve yorgunluk vakalarından birer vaka gözlenmiştir.

* Etkililik oranı, kan basıncını düşürme değerlendirmesine göre “düşüş” ve üzeri olarak hesaplanmıştır.

Anjina Pektoris

Anjina pektorisli 216 hastada, benidipin hidroklorürün 2-12 mg'lık oral uygulamasının %60,8'lik (110/181 vaka) bir iyileşme oranı (iyileşme veya daha iyi olma) gösterdiği tespit edilmiştir. Efor anjinası için iyileşme oranı %59,2 (71/120 vaka), efor ve istirahat anjinası için ise %63,9 (39/61 vaka) olmuştur. Yan etki görülme sıklığı %3,7 (8/216 vaka) olmuştur. Gözlenen yan etkiler baş ağrısı (3 vaka), bulantı (2 vaka), baş dönmesi, uyuşukluk, yüzde kızarma, yüzde sıcak basması, kaşıntı ve döküntü (her biri 1 vaka) olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Benidipin hidroklorür oral yoldan alındığında süratle absorbe olur ve 0,5-1,1 saat içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. 8 mg benidipin hidroklorür, 8 sağlıklı yetişkin erkeğe aç karnına ve yemekten 30 dakika sonra oral olarak uygulandığında, gıda alımının t_{max} 'ı geciktirdiği, AUC'yi artırdığı ve görünür klirensi azalttığı bulunmuştur. Yemek sonrası uygulama, benidipin hidroklorürün emilim oranını azalttığı ve biyoyararlanımını artırdığı bulunmuş olduğundan, ilacın yemeklerden sonra alınması uygun kabul edilmiştir.

Dağılım

Benidipin hidroklorürün terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü, günde tek doz olarak verildiğinde 1-2,4 saattir. 1 mg/kg ^{14}C -benidipin hidroklorür sıçanlara oral olarak verildiğinde, dağılım azalan sırayla şu şekilde gözlemlenmiştir: Karaciğer, böbrek, adrenal bez, submandibular bez, akciğer, hipofiz bezi ve pankreas. Beyin, omurilik ve testislere dağılım ise minimum düzeyde olmuştur.

3H -benidipin hidroklorürün insan serum proteinine bağlanma oranı, 1-100.000 ng/mL konsantrasyonlarında %98,46-98,93'tür (*in vitro*, denge diyaliz yöntemi).

Biyotransformasyon

İnsan plazması ve idrarında tespit edilen metabolitlere ve hayvanlarda yapılan metabolik çalışmalara dayanarak, insanlardaki metabolik reaksiyonların öncelikle 3. pozisyonda yan zincirindeki benzil grubunun ayrılması (N-dealkilasyon), 3. pozisyondaki 1-benzil-3-piperidil ester ve 5. pozisyondaki metil esterin hidrolizi, dihidropiridin halkasının oksidasyonu ve 2. pozisyondaki metil grubunun oksidasyonunu içerdği düşünülmektedir.

Eliminasyon

Benidipin hidroklorür karaciğerde metabolize olur. İdrar ve feçesle itrah edilir. Beş sağlıklı yetişkin erkeğe tek doz 8 mg ¹⁴C-benidipin hidroklorür oral yolla uygulandığında, kümülatif radyoaktivite atılım oranları, uygulamadan sonraki 48 saat içinde idrarda yaklaşık %35 ve dışkıda yaklaşık %36; uygulamadan sonraki 120 saat içinde ise idrarda yaklaşık %36 ve dışkıda yaklaşık %59 olmuştur.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gebe sıçanlara oral olarak 1 mg/kg ¹⁴C-benidipin hidroklorür verildiğinde, fetal transfer gözlenmiştir ve toplam miktar anne plazmasındaki miktarın üçte birinden az olmuştur. Emziren sıçanlara oral olarak 1 mg/kg ¹⁴C-benidipin hidroklorür verildiğinde, sütteki konsantrasyon plazmadakine benzer bir eğilim göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilir)

Polivinilpirolidon K30

Prejelatinize nişasta

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi (Opadry II 39F220003 Sarı)

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demiroksit (E172)

Laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilir)

HPMC 2910/Hipromelloz 15 cP

HPMC 2910/Hipromelloz 50 cP

HPMC 2910/Hipromelloz 3 cP

Makrogol/PEG 4000

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC-PVDC folyo ve alüminyum blister malzemesi kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içine yerleştirilir. Bir kutu içinde, 30 adet film kaplı tablet blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/258

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ