

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAMLODEX 5 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

S-amlodipin besilat 6,945 mg (5 mg S-amlodipin baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 4,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz beyazımsı, yuvarlak, bikonveks tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

1. Esansiyel Hipertansiyon:

Kan basıncını kontrol altına almada tek başına ya da diğer antihipertansiflerle kombine olarak kullanılabilir.

2. Koroner Arter Hastalığı:

Kronik stabil angina: Kronik stabil anginanın semptomatik tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianginal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

Vazospastik ya da Prizmental Angina: Koroner damarlarda vazospazma bağlı gelişen angina ataklarının tedavisinde endikedir.

Tek başına ya da diğer antianginal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon ve anjina için mutad başlangıç dozu günde bir defa 2,5 mg SAMLODEX'dir ve hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 5 mg'a artırılabilir.

SAMLODEX ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde SAMLODEX dozunun ayarlanması gerekmez.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda SAMLODEX'in yarılanma ömrü uzamaktadır. Bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

SAMLODEX bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, renal bozukluğun derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilemez.

Pediyatrik popülasyon:

6-17 yaşlar 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 incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). Bu nedenle önerilen maksimum S-amlodipin dozu günde 2,5 mg'dır.

Amlodipinin 6 yaşın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

SAMLODEX, yaşlı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SAMLODEX, dihidropiridinlere, amlodipine ve ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Ağır hipotansiyonu, şok (kardiyojenik şok dahil), sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (örneğin, yüksek dereceli klinik olarak anlamlı aort stenozu), akut miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği olanlarda SAMLODEX kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Genel**

Amlodipinin vazodilatör etkisinin başlaması tedricidir. Bu sebeple amlodipinin oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokörlerin kesilmesi

Amlodipin bir beta blokör değildir. Bu sebeple beta blokörlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı hiçbir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta blokör dozu tedricen azaltılmalıdır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım

Plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışma olan PRAISE-2 çalışmasında, iskemik etyolojisi olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezliği hastalarında, amlodipin kullanımının, plaseboya kıyasla, kalp yetmezliğinde kötüleşme insidansını anlamlı olarak artırmadığı, ancak pulmoner

ödemde artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (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. Ağır 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 ilişkili değildir. 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 şekilleri

Amlodipinin, tiazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dilatı nitrogliserin, nonsteroid antienflamatuarlar 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.

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

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

Simetidin: Amlodipinin simetidinin ile beraber uygulanması, amlodipinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

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

Sildenafil: Esansiyel hipertansiyonu olan hastalara tek doz 100 mg sildenafil uygulanması, amlodipinin farmakokinetik parametreleri üzerine 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 artıracığı 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 değiştirmemiştir.

Etanol (alkol): Tek ve tekrarlanan dozlarda 10 mg amlodipin uygulaması etanol farmakokinetiğinde anlamlı hiçbir etki oluşturmamıştır.

Varfarin: Amlodipin ve varfarinin beraber uygulanması, varfarinin protrombin cevap süresini değiştirmemiştir.

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, amlodipinin, siklosporinin farmakokinetiğini anlamlı olarak değiştirmediyi 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 çalışmalar, 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 kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha emin bir tedavi alternatifi bulunmadığı ve hastalığın kendisinin anne ve fetus için daha büyük risk taşıdığı hallerde 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 travayını uzatma dışında 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 anjinalı hastalarda yapılan plasebo kontrollü klinik araştırmalarda görülen yan etkilerin sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırması çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$) seyrek ($\geq 1/10000$ 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,

Bağıışıklık 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: İmpotans, duygu durum dalgalanmaları, uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı, yüzde kızarma, uyku basması

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

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, 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 taşikardi, atriyal fibrilasyon

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, vaskülit

Solunum, göğüs 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) diş eti hiperplazisi, pankreatit, kusma

Hepato-biliyer bozukluklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla 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 ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Asteni, kırıklık hali, ağrı

Araştırmalar

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. Çoğu kez nedensel ilişki belli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin 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 ilişkin 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 çalışmadan ayrılma sebebi, kontrol altına alınamayan hipertansiyondur. Laboratuvar anomalilerine bağlı olarak çalışmadan ayrılma olgusu olmamıştır. Kalp hızında önemli bir değişiklik görülmemiştir.

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyon ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. Bazı durumlarda midenin yıkanması yararlı olabilir. Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki 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 şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir.

İntravenöz 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 gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin anjina pektoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyolları dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığından, 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 ulaşımını arttırmaktadır.

Rasemik karışım 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 açtığı düşünülmektedir. 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada R-amlodipinin konsantrasyona bağımlı olarak kinin aracılı mekanizmalarla nitrik oksit (NO) saldı, S-amlodipinin ise NO salınmasına neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle konvansiyonel amlodipin formülasyonunun yarısını oluşturan R-amlodipinin NO aracılı venodilasyona yol açtığı ve ilaç ile ilişkili advers etkilerden (periferik ödeme, deride eritem ve yüz kızarması) sorumlu olduğu düşünülmektedir. S-amlodipin ve amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ve güvenlik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda 2,5 mg S-amlodipinin 5 mg amlodipin ile S-amlodipin emilimi ve eliminasyonu açısından biyoeşdeğer olduğu, kan basıncını kontrol etmede iki formülasyon arasında anlamlı ölçüde fark olmadığı ve her iki formülasyonun da iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

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 yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

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

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Koroner Arter Hastalığı (KAH) olan hastalarda kullanım

Amlodipinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile koroner ateroskleroz ve karotid aterosklerozu üzerine etkileri, amlodipinin vasküler etkilerinin değerlendirildiği prospektif randomize bir çalışmada (PREVENT) araştırılmıştır. Bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, anjiyografi ile tanımlanmış koroner arter hastalığı olan 825 hasta üç yıl boyunca izlenmiştir. Çalışma popülasyonunda, daha önce miyokard enfarktüsü (MI) geçiren hastaların oranı % 45, başlangıçta 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 dağılmaktadır. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar (diastolik kan basıncı (DBP) > 95mmHg) çalışmadan dışlanmıştır. Koroner arter lezyonlarının ilerleyiş hızı üzerine bir etki ortaya konmamışsa da, amlodipin, karotis intima ve media tabakalarının kalınlaşmasını durdurmuştur. Amlodipin tedavisi uygulanan hastalarda, kardiyovasküler ölüm, MI, inme, PTCA, koroner arter baypas greftleme (CABG), kararsız anjina sebebiyle hospitalizasyon ve konjestif kalp yetersizliğinin (KKY) kötüleşmesi gibi kombine sonlanım noktalarında anlamlı bir azalma (-%31) gözlenmiştir.

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

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir: 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 (GİA), 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 çalışmasında primer etkinlik sonlanım noktası idi.

Kalp Krizini Önleme Tedavisi Çalışması (ALLHAT)

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

ve orta hipertansiyonun başlangıç tedavisinde yeni ilaçlar olan amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) (2,5-10 mg/gün) ve lisinopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid diüretik olan klortalidon (12,5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33 357 hipertansif hasta randomize edildi ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edildi. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokard enfarktüsü veya inme ya da belgelenmiş başka bir kardiyovasküler hastalık (toplam %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile tanı konmuş sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), sigara içme (%21,9). Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokard enfarktüsü bileşimi 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 bağlı 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 yaş arası 19.257 hipertansif hastanın, antihipertansif tedavi olarak beta blokör (gerekirse ek olarak diüretik) tedavi koluna karşı amlodipin (gerekirse ek olarak perindopril) içeren tedavi kolunun kardiyovasküler olaylar üzerine etkisinin değerlendirildiği Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuçlar Çalışması Kan Basıncı Azaltma Kolu'nda (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-BPLA), daha önce miyokard infarktüsü geçirmemiş ve kardiyovasküler risk faktörlerinden (erkek cinsiyet, >55 yaş, sigara kullanımı, diyabet, birinci derece akrabada KKH öyküsü, TK:HDL oranı >6, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, geçirilmiş serebrovasküler olay, spesifik EKG anomalisi, proteinüri/albuminüri) en az üçünün mevcut olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çift kör çalışmada, hastaların hedef kan basıncı değerleri; diyabetik olmayan hastalarda <140/90 mmHg, diyabetik hastalarda <130/80 mmHg idi. Yapılan ara analizde amlodipin içeren tedavi kolunda kardiyovasküler mortalite oranı diğer tedavi kolundan anlamlı düzeyde daha az olduğu için, ASCOT-BPLA Çalışması 5,5 yılda sonlandırılmıştır. Amlodipin içeren tedavi kolunda, kan basıncı değerleri çalışma boyunca diğer tedavi koluna göre daha düşük olmuştur.

Amlodipin içeren tedavi kolunda aşağıdaki kardiyovasküler olaylarda anlamlı risk azalması sağlanmıştır:

Olay	Risk Azalması (%)	P değeri
Kardiyovasküler mortalite	%24	0.001
Tüm nedenlere bağlı mortalite	%11	0.02
Tüm kardiyovasküler olay ve girişimler	%16	0.0001
Ölümcül ve ölümcül olmayan inme	%23	0.0003

Kalp Yetersizliği olan hastalarda kullanım

NYHA (New York Heart Association-New York Kalp Cemiyeti) Sınıf II - IV kalp yetersizliği hastalarında yapılan hemodinamik ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar amlodipinin; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri ve klinik semptomatoloji ile belirlenebilen bir klinik bozulmaya yol açmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipinin kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Non-iskemik etyolojiye bağlı NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan ve stabil dozlarda ACE inhibitörleri, digital ve diüretikler kullanan hastalarda yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir izleme çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin total veya kardiyovasküler mortalite üzerine etki yapmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin kullanımıyla beraber pulmoner ödem raporlarında artış olmuştur, ancak plaseboyla kıyaslandığında kalp yetersizliğinin ağırlaşma insidansında anlamlı bir fark olmamıştır.

Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 yaşlar arası)

Amlodipinin 6-17 yaşlar arasındaki hipertansif pediyatrik hastalardaki etkinliği, 268 hipertansiyon hastasında yürütülen 8 haftalık bir çift kör, plasebo kontrollü randomize geri çekme çalışmasında gösterilmiştir. Tüm hastalar 2,5 mg veya 5 mg tedavi koluna randomize edilmiş ve 4 hafta boyunca izlenmiş, daha sonra 4 hafta daha 2,5 mg veya 5 mg amlodipin ya da plaseboya devam etmek üzere randomize edilmiştir. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, günde tek doz 5 mg amlodipin tedavisinin sistolik ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma ile sonuçlandığı görülmüştür. Oturur pozisyonundaki sistolik kan basıncındaki plaseboya ayarlanmış ortalama azalmanın 5 mg amlodipin dozu ile 5,0 mmHg ve 2,5 mg amlodipin dozu ile 3,3 mmHg olduğu hesaplanmıştır. Yapılan alt grup analizleri, 6-13 yaşlar arasındaki daha genç pediyatrik hastalarda elde edilen etkinlik sonuçlarının 14-17 yaşlar arasındaki daha büyük pediyatrik hastalardaki ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Randomize, açık etiketli, iki evreli, çaprazlama çalışmada 5 mg S-amlodipin ile 10 mg amlodipinin farmakokinetik özellikleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı erkek gönüllülerde yürütülen bu çalışmada S-amlodipinin plazma konsantrasyon-zaman profilleri her iki formülasyonda da benzer bulunmuştur. İki formülasyon arasında ortalama (SS: Standart Sapma) EAA değerleri (referans formülasyon 175,3 (45,1) ng×sa/ml'e karşılık test formülasyon 161,7 (43,8) ng×sa/ml) açısından anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca iki formülasyonda S-amlodipin klerensinde de anlamlı fark görülmemiştir.

Emilim:

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

Gıda ile alınması, amlodipin emilimini etkilemez.

Dağılım:

Dağılım hacmi takriben 21 L/kg'dır.

In vitro çalışmalar 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 ki 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.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda kullanımı:

Amlodipinin doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlılarda ve gençlerde benzerdir.

Yaşlılarda amlodipin klerensi eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarı ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda eğri 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 kullanımın uygun olduğunu göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez

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

Mutajenez

Mutajenez çalışmalarında, 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 dişilerde 14 gün) fertilite üzerine herhangi bir etki görülmemiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 102

Sodyum nişasta 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. 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”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Polpharma Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Dikilitaş Mah. Prof. Dr. Bülent Tarcan Cad.
No: 5 Pak İş Mrk. K:8 Beşiktaş/Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0212 266 6870
Faks: 0212 266 6871

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/848

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ