

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VASOCARD® 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amlodipin besilat 13,91 mg (10 mg amlodipin baza eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz ile beyaz-krem arası bir renkte, yuvarlak, bikonveks, düz kenarlı, bir yüzü çentikli, diğer yüzü VASOCARD® baskılı tabletler. Tablet iki eşit yarıya bölünebilir.

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 anjina:

Kronik stabil anjinanın semptomatik tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

Vazospastik ya da Prinzmetal Anjina:

Koroner damarlarda vazospazma bağlı gelişen anjina ataklarının tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon ve anjina için mutad başlangıç dozu günde bir defa 5 mg VASOCARD®'dir ve hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a artırılabilir.

Hipertansif hastalarda VASOCARD®; tiazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile kombine olarak kullanılmıştır. VASOCARD®, anjinası olan ancak nitratlar ve/veya diğer uygun beta blokör dozlarına cevap vermeyen hastalarda monoterapi veya diğer antianjinal ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir.

VASOCARD® ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde VASOCARD® dozunun ayarlanması gerekmez.



Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

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

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz önerisi oluşturulmamıştır; bu nedenle doz seçimi dikkatle yapılmalıdır ve dozlama aralığının en düşük dozu ile başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde amlodipin farmakokinetiği çalışılmamıştır. Amlodipin kullanımına en düşük doz ile başlanmalıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz, yavaş yavaş arttırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

VASOCARD® bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilemez.

Pediyatrik popülasyon:

6-17 yaşlar arasındaki pediyatrik hipertansif hastalarda önerilen antihipertansif oral doz başlangıç olarak günde bir kez 2,5-5 mg'dır. Dört hafta sonra hedeflenen kan basıncına ulaşamazsa doz, günde 5 mg'a çıkarılabilir. Günde 5 mg'ın üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Bu ilaç ile amlodipinin 2,5 mg dozda uygulanması mümkün değildir.

Amlodipinin 6 yaşın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

VASOCARD®, yaşlı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz artırımını dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

VASOCARD® aşağıdaki hastalıkları olanlarda kontrendikedir:

- Dihidropiridin türevleri (amlodipin, bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür), amlodipin ve ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye hassasiyet
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn., yüksek dereceli aort stenozu)
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği
- Kararsız angina (Prinzmetal anginası hariç)

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

Hipertansif krizde amlodipinin güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

VASOCARD®'ın vazodilatör etkisi yavaş yavaş başlar. Bu sebeple VASOCARD®'ın oral kullanımından sonra nadir de olsa akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. VASOCARD®, özellikle ciddi aort stenozu bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.



Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetersizliği olan hastalarda (New York Kalp Cemiyeti - NYHA III ve IV) plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışmada, rapor edilen pulmoner ödem insidansı amlodipin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokörleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzar ve EAA değerleri daha yüksektir; doz önerileri belirlenmemiştir. Bu nedenle, amlodipin dozaj aralığının alt ucunda başlatılmalı ve hem ilk tedavide hem de doz artırılırken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş doz titrasyonu ve dikkatli izleme gerekebilir.

Miyokard enfarktüsü sırasında veya miyokard enfarktüsünden sonraki bir ay içinde tek başına amlodipinin kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır.

Yaşlı hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliğinde kullanım:

Bu hastalarda amlodipin normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler böbrek yetmezliğinin derecesiyle korele değildir.

Amlodipin diyaliz edilemez.

Miyokard enfarktüsü sırasında veya miyokard enfarktüsünden sonraki bir ay içinde tek başına amlodipinin kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan plazması ile yapılan çalışmalardan elde edilen in vitro veriler, amlodipinin digoksin, fenitoin, varfarin veya indometasinin protein bağlanması üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin amlodipin üzerine etkisi

CYP3A4 inhibitörleri: Güçlü veya orta CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir, indinavir, nelfinavir, nevirapine, nefazodon gibi proteaz inhibitörleri, azol grubu antifungaller, eritromisin veya klaritromisin, rifampisin, telitromisin, rifabutin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipinin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecede yükselterek hipotansiyon riskini arttırabilir. Bu farmakokinetik değişikliklerin klinik anlamlılığı yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik takip ve doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri: CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantaron, deksametazon, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünölmelidir.

Greylfurt suyu: Amlodipinin greylfurt veya greylfurt suyu ile kullanımı bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep



olabileceğinden önerilmemektedir. Bu etkileşim, diğer dihidropiridin kalsiyum antagonistleri ile gözlenmiştir ve bir sınıf etkisini temsil etmektedir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile malign hipertermi yatkınlığı olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkisi, antihipertansif özellikleri olan diğer ilaçların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

Takrolimus: Farmakokinetik mekaniği tam olarak bilinmese de takrolimus ve amlodipin eş zamanlı kullanıldığında takrolimusun kan seviyesinde artma riski vardır. Takrolimusun toksisitesinden korunmak için, takrolimus ile tedavi gören hastalarda amlodipin kullanılması durumunda, takrolimusun kandaki seviyesi izlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda takrolimus için doz ayarlaması yapılmalıdır.

Rapamisin (mTOR) İnhibitörlerinin Mekanik Hedefi

Sirolimus, temsirolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörlerinin birlikte kullanımı ile amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Siklosporin: Siklosporin ve amlodipin arasında, siklosporinin konsantrasyonunda kararsız artışlar (ortalama %0 - %40) gözlenen renal transplant hastaları haricinde, sağlıklı gönüllüler veya başka bir popülasyonda ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Amlodipin kullanan renal transplant hastalarında siklosporin seviyesinin izlenmesine dikkat edilmeli ve eğer gerekli ise siklosporinin dozu düşürülmelidir.

Simvastatin: Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

Simetidin:

Amlodipinin simetidin ile birlikte uygulanması, amlodipinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Sildenafil:

Amlodipin ve sildenafil kombinasyon halinde kullanıldığında, her ajan bağımsız olarak kendi kan basıncını düşürme etkisini göstermiştir.

Özel Çalışmalar: Amlodipinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

Atorvastatin:

10 mg'lık çoklu amlodipin dozlarının 80 mg atorvastatin ile birlikte uygulanması, atorvastatinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır.



Digoksin:

Amlodipinin digoksin ile birlikte uygulanması, normal gönüllülerde serum digoksin düzeylerini veya digoksin renal klirensini değiştirmemiştir.

Varfarin:

Sağlıklı erkek gönüllülerde, amlodipinin birlikte uygulanması, varfarinin protrombin yanıt süresi üzerindeki etkisini önemli ölçüde değiştirmez. Amlodipinin varfarin ile birlikte uygulanması, varfarin protrombin yanıt süresini değiştirmemiştir.

Klinik etkileşim çalışmalarında amlodipin; atorvastatin, digoksin veya varfarin farmakokinetiğini etkilememiştir.

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)

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

Gebelik dönemi

VASOCARD®'ın insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha güvenli bir tedavi alternatifini bulunmadığı ve hastalığın kendisinin anne ve fetüs için daha büyük risk taşıdığı hallerde tavsiye edilebilir.

Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak %3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye devam etme/etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme/etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertiliteye potansiyel



etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine az veya orta derece etkisi olabilir. Eğer amlodipin alan hastalarda sersemlik, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme yeteneği bozulabilir. Özellikle tedavi başlangıcında olmak üzere dikkatli olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, ayak bileği şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

Yan etkilerin tablo şeklinde listesi:

Aşağıdaki yan etkiler şu sıklıklarla gözlenmiştir: 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 ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Advers reaksiyonlar her sıklık grubunda azalan ciddiyete göre yer almaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), uykusuzluk

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)

Yaygın olmayan: Tremor, tat almada bozulma, senkop, hipoestezi, parestezi

Çok seyrek: Hipertoni, periferik nöropati

Bilinmiyor: Ekstrapiramidal bozukluk

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu (diplopi dahil)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması ve uğultu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)

Yaygın olmayan: Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)

Çok seyrek: Miyokart infarktüsü



Vasküler hastalıklar

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, kan damarlarının iltihabı

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Öksürük, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil)

Yaygın olmayan: Kusma, ağız kuruluğu

Çok seyrek: Pankreatit, gastrit, diş eti hiperplazisi

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri* (çoğunlukla kolestaz ile bağlantılı)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforme, eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Ayak bileği şişmesi, kas krampları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Miksiyon bozukluğu, noktüri, idrara çıkma sıklığında artma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ödem

Yaygın: Yorgunluk, asteni

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, ağrı, kırıklık hali

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Semptomlar

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

Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, gecikmiş bir başlangıçla kendini gösterebilen (alım sonrası 24-48 saat) ve solunum desteği gerektirebilen amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak nadiren bildirilmiştir. Perfüzyonu ve kalp debisini sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil), hızlandırıcı faktörler olabilir.

Tedavi

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.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler sistem, temelde vasküler etkileri olan selektif kalsiyum kanal blokörü, dihidropiridin türevleri
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 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, miyokart 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) miyokarta oksijen ulaşımını artırmaktadır.

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 koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1.997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, randomize 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) çalışması. Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanısıra, bu hastaların 655'i plasebo, 673'ü enalapril 10-20 mg 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 Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı					
Klinik Sonuç	Kardiyovasküler olay oranı			Amlodipin vs. plasebo	
	No. (%)			Risk oranı	P değeri
	Amlodipin	Plasebo	Enalapril	(%95 Güven Aralığı - GA)	
Primer sonlanım noktası					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
Bireysel bileşenler					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37



İnme veya geçici iskemik atak	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,5 (0,19 – 1,32)	0,15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	0,27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Resüsitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	UD	0,04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5 – 13,4)	0,24

Kalp Yetmezliği olan hastalarda kullanım

NYHA Sınıf II - IV kalp yetmezliği olan hastalarda 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 (ADE) inhibitörleri alan NYHA Sınıf III - IV kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (PRAISE), amlodipinin kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir.

Klinik semptomları veya iskemik hastalığı düşündüren veya altta yatan objektif bulguları olmayan NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda, stabil dozlarda ACE inhibitörleri, dijitaler ve diüretikler üzerinde amlodipin ile yapılan uzun süreli, plasebo kontrollü bir takip çalışmasında (PRAISE - 2), amlodipin toplam kardiyovasküler mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Aynı popülasyonda, amlodipin, plaseboya kıyasla kötüleşen kalp yetmezliği insidansında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, artan pulmoner ödem raporlarıyla ilişkilendirilmiştir.

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 (ADE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiyazid diüretigi 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 edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda ilave olarak aşağıdaki risk faktörlerinden en az birisi mevcuttu; >6 ay öncesinde miyokart infarktüsü 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, ölümcül KAH ve ölümcül olmayan miyokart infarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı terapi arasında anlamlı bir fark yoktur (RR 0,98 %95 GA [0,9-1,07] p=0,65). Sekonder sonlanım noktaları



arasında, kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yüksekti (%10,2'ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Diğer yandan, herhangi bir sebebe bağlı mortalitede amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktur (RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,2).

Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 yaşlar arası)

Predominant olarak sekonder hipertansiyonu olan 6-17 yaşlar arasındaki 268 çocuğu içeren bir çalışmada 2,5 mg ve 5 mg dozlarda amlodipin plasebo ile karşılaştırılmış, her iki dozun da sistemik kan basıncını plasebodan anlamlı olarak daha fazla azalttığı görülmüştür. İki doz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Amlodipinin büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerine uzun dönem etkileri çalışılmamıştır. Yetişkin dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çocukluk döneminde amlodipin tedavisinin uzun dönem etkisi de gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyesini 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 yaklaşık 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum verisi saptanmamıştır.

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 yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetmezliği olan



hastalarda eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründeki artış, çalışılan hasta yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına dair çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetmezliği olan hastalar, daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'luk bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klerensine sahiptir.

Pediyatrik hastalarda kullanımı:

Günde bir veya iki kez olacak şekilde 1,25 ila 20 mg arasında amlodipin alan 1 ile 17 yaş arası (34 hasta 6-12 yaş arası ve 28 hasta 13-17 yaş arası) 74 hipertansif çocukta bir popülasyon farmakokinetik çalışması yapılmıştır. 6-12 yaş arası çocuklarda ve 13-17 yaş arasındaki adolesanlarda tipik oral klerens (CL/F) sırasıyla erkeklerde 22,5 ve 27,4 L/sa ve dişilerde 16,4 ve 21,3 L/sa olarak bulunmuştur. Bireyler arası maruziyette yüksek değişkenlik gözlenmiştir. 6 yaş altındaki çocuklarda raporlanan veriler sınırlıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksikolojisi:

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinogenez:

İki 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. En yüksek doz (mg/m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

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. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 101)

Dikalsiyum fosfat (susuz)

Sodyum nişasta glikolat (Explotab)



Magnezyum stearat
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PVDC-Al folyo blister
30 ve 90 tabletlik ambalajlar

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

6. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

167/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.01.1994

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ

