

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİPİDOL® 10 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

10 mg amlodipine eşdeğer 13,889 mg amlodipin besilat

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Tabletler beyaz renkli, yuvarlak ve bir yüzü çentiklidir.

### 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 NİPİDOL® 'dür ve hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a artırılabilir.

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

NİPİDOL® ile beraber tiazid diüretiklerin, beta blokörlerin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı hallerde NİPİDOL® 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 yapılmalı ve 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:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik (6-17 yaş) hipertansif hastalarda, önerilen antihipertansif başlangıç dozu günde bir kez 2,5-5 mg'dır. Dört haftalık tedavi sonrasında hedef kan basıncı değerine ulaşamayan hastalarda, tedavi dozu 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.

6 yaşın altındaki hastalarda, amlodipinin kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında, NİPİDOL® iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir; fakat doz

artırımı dikkatle yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

NİPİDOL® 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)
- Miyokard infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetersizliği

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Hipertansif kriz tedavisinde, amlodipinin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Kalp yetersizliği olan hastalarda kullanım:

Kalp yetersizliği 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).

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokörleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetersizliği 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.

Yaşlı hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda doz artırımını 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.

Uyarı gerektiren herhangi bir yardımcı madde içermemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi**

CYP3A4 inhibitörleri: Güçlü veya orta CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azol grubu antifungaller, eritromisin veya klaritromisin 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) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Greyfurt suyu: Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

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 ajanlar 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 ile sınırlandırılmalıdır.

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**

Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha güvenli bir tedavi alternatifi bulunmadığı ve hastalığın kendisinin anne ve fetus 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). 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)

#### **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, duygudurum 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

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)

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

Çok seyrek: Miyokard infarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

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)

\*İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

### **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

### **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: 0312 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, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

## Tedavi

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremiteelerin 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. İntrevenz 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 plazma proteinlerine bağlanacağı için, muhtemelen diyaliz yararlı olmayacaktır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik zellikler

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 pektorisini giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyolleri 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 arteriyollerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarda oksijen ulaşımını arttırmaktadır.

Günde tek doz amlodipin, hipertansif hastalarda, 24 saat boyunca (hem yatar vaziyette hem de ayakta) ölçülen kan basıncında anlamlı düşüşler sağlamaktadır. 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.

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) 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.

<b>Tablo 1. CAMELOT'ta Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı</b>					
<b>Klinik Sonuç</b>	<b>Kardiyovasküler olay oranı</b>			<b>Amlodipin vs. plasebo</b>	
	<b>No. (%)</b>				
	<b>Amlodipin</b>	<b>Plasebo</b>	<b>Enalapril</b>	<b>Risk oranı</b> <b>(%95 Güven</b> <b>Aralığı-GA)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Primer sonlanım noktası</b>					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
<b>Bireysel bileşenler</b>					
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 miyokard 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 yetersizliği 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 Yetersizliği Olan Hastalarda Kullanım*

NYHA Sınıf II-IV kalp yetersizliği 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 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.

Klinik semptomları veya iskemik hastalığı düşündüren veya altta yatan objektif bulguları olmayan NYHA III ve IV kalp yetersizliği olan hastalarda, stabil dozlarda ACE inhibitörleri, dijitaller 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, 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 miyokard 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 miyokard infarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı tedavi arasında anlamlı bir fark yoktur (RR 0,98 %95 GA [0,9-1,07] p=0,65). Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetersizliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktası bileşeni) klortalidon grubuna göre amlodipin grubunda belirgin olarak yükseldi (%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 değildir.

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 lt/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 kullanımı ile uyumludur.

#### 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 klirensi; eğri altı alan (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda eğri altı alan (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'lık bir artışa sebep olacak şekilde düşük amlodipin klirensine 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı\*) kullanımında (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  
Anhidr dibazik kalsiyum fosfat  
Sodyum nişasta glikolat  
Magnezyum stearat (E572)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

48 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

20, 30 ve 90 tablet içeren alüminyum folyo – Şeffaf PVC blister ve karton kutu ambalaj.

### **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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156  
Sancaktepe / İSTANBUL  
Telefon : (0216) 398 10 63  
Faks : (0216) 398 10 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

168/30

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.03.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 05.10.2009

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**