

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NORLOPİN 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amlodipin besilat 6.945 mg (5 mg amlodipine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, düzgün yüzeyli, yuvarlak tablet

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 anjının 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 NORLOPİN'dir ve hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a artırılabilir.

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

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

NORLOPİN 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 2.5-5 mg'dır. Günde 5 mg'ın üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

Amlodipinin 6 yaşın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

NORLOPİN, dihidropridinlere, amlodipine ve ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Kardiyojenik sok, klinik olarak belirgin aortik stenoza, stabil olmayan anjinası (Prinzmetal anjina hariç) olanlarda NORLOPİN kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

NORLOPİN'in vazodilatör etkisinin başlaması tedricidir. Bu sebeple NORLOPİN'in oral kullanımından sonra nadir akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. NORLOPİN, özellikle ciddi aort stenoza bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörler gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Beta blokerlerin kesilmesi

NORLOPİN bir beta bloker değildir. Bu sebeple beta blokerlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı hiçbir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta bloker 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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Tüm diğer kalsiyum kanal antagonistlerinde olduğu gibi, NORLOPİN'in yarılanma ömrü Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilmemiştir. NORLOPİN bu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NORLOPİN, tiazid diüretikleri, alfa blokörler, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dil altı nitroglicerine, nonsteroid antienflamatuvar 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 indometasin) 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 NORLOPİN'in ne de diğer ilaçların çalışma boyunca birlikte kullanıldıklarında farmakokinetiklerinde belirgin bir değişiklik yoktur.

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

Simetidin: NORLOPİN'in simetidin ile beraber uygulanması, amlodipinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde, 240 ml greyfurt suyu ile beraber tek doz 10 mg amlodipinin oral uygulanmasının, NORLOPİN'in farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır.

Alüminyum/magnezyum (antiasit): Alüminyum/magnezyum içeren bir antasitin tek doz NORLOPİN ile birlikte uygulanması, NORLOPİN'in farmakokinetiği üzerine önemli bir etki yaratmamıştır.

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

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

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

Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi

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

Digoksin: Normal gönüllülerde, NORLOPİN ile digoksinin beraber uygulanması, serum digoksin seviyelerini veya digoksinin renal klerensini değiştirmemiştir.

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

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

Siklosporin: Siklosporin ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, NORLOPİN'in, 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 güvenilirlik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

NORLOPİN'in 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

NORLOPİN'in 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

NORLOPİN ile mevcut olan klinik deneyime göre, NORLOPİN'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 ($< 1/10000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Purpura, trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık 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-bilier bozukluklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve Karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis ile uyumlu)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

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

Böbrek ve idrar bozuklukları

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:

NORLOPİN 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'sinde 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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 soka 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 mide 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 pectoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyelleri 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.

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, NORLOPİN'in 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 (diyastolik 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 baypass 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 Sınırlanmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT)2. Statinler, beta blokerler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanısıra, 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 revaskularizasyon, anjina pektoris 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 lisinoprili (anjyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün) bir tiazid 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 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 tedavi 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 betabloker (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, diüretikler 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 pozisyondaki 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

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 yaklaşık 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 yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründeki artış, çalışılan hasta yaş grubu için beklenildiği gibi olmuştur.

Pediyatrik hastalarda kullanımı:

Bir klinik kronik kullanım çalışmasında, 12 ay ile ≤ 17 yaş arasındaki 73 hipertansif pediyatrik hastada ortalama günde 0.17 mg/kg dozda amlodipin kullanılmıştır. Medyan vücut ağırlığı 45 kg olan deneklerde klerens, erkeklerde 23.7 l/saat ve kadınlarda 17.6 l/saat bulunmuştur. Bu dağılım, 70 kg'lık bir erişkinde 24.8 l/saat olarak yayınlanan hesaplamalara benzerdir. 45 kg'lık bir hastada tahmini ortalama dağılım hacmi 1130 L (25.11 l/kg)'dır. 24 saatlik doz aralığı boyunca, kan basıncı etkisinin korunduğu pikler arasındaki fark ve varyasyon etkisinde ani düşüş ile görülmüştür. Erişkin farmakokinetiği ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada gözlenen bu parametreler, günde tek doz kullanımının uygun olduğunu göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez

İki yıl boyunca günde 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait 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

Mikrokristallinin selüloz

Kalsiyum fosfat di bazik, anhidr

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aluminyum folyo blister.

20 ve 90 tabletlik ambalajlar.

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

SABA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 Kat:1 34303 Küçükçekmece-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

168/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.03.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 02.06.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ