

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB)

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**  
MONOVAS® 10 mg Tablet

2. **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

**Etkin madde:**

Amlodipin besilat 13.89 mg  
(10 mg amlodipine eşdeğer)

**Yardımcı maddeler:**

Sodyum nişasta glikolat 8 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. **FARMASÖTİK FORM**

Tablet.

Beyaz, yuvarlak, bir yüzü çentikli tabletler.

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 MONOVAS'dır ve hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a artırılabilir.

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

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

**Uygulama şekli:**

Ağızdan kullanım içindir.

**Özel popülasyonlara 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 yavaş yavaş doz artırılmalıdır.

**Böbrek yetmezliği:**

MONOVAS 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 başlangıç dozu olarak günde bir kez 2.5-5 mg'dır. Dört hafta sonra hedeflenen kan basıncına ulaşılamazsa 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:**

MONOVAS, yaşlı veya genç hipertansif hastalarda benzer dozlarda kullanıldığında eşit derecede iyi tolere edilmiştir. Dolayısıyla yaşlılarda normal doz uygulamaları tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

**4.3 Kontrendikasyonlar**

MONOVAS aşağıdaki hastalıkları olanlarda kontrendikedir:

- Dihidropridinler (amlodipin, bir dihidropridin kalsiyum kanal blokörüdür), amlodipine ve ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye hassasiyeti
- Şiddetli hipotansiyon
- Şok (kardiyojenik şok dahil)
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn. yüksek dereceli aortik stenoz)
- Miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

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

Beta blokerlerin kesilmesi:

MONOVAS 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 yavaş yavaş azaltılmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği 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:

Tüm diğer kalsiyum kanal antagonistlerinde olduğu gibi, MONOVAS'ın yarılanma ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır ve bu hastalarda dozaj önerileri oluşturulmamıştır. MONOVAS bu hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

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.

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

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

**Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi**

CYP3A4 inhibitörleri: Yaşlı (69 ila 87 yaş arasında) hipertansif hastalara 5 mg amlodipinin günlük 180 mg dozda diltiazemle birlikte uygulanması, amlodipinin sistemik maruziyetinde %57'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde (18 ila 43 yaş arası) eritromisin ile birlikte kullanım; amlodipinin sistemik maruziyetini belirgin olarak değiştirmemiştir (EAA'da %22 artış). Bu klinik bulguların klinik anlamlılığı belirsiz olsa da, yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler daha belirgin olabilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir), amlodipin plazma konsantrasyonlarını diltiazemden daha fazla yükseltebilir. Amlodipin, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde oral tek doz 10 mg amlodipin ile 240 ml greyfurt suyunun birlikte uygulaması; amlodipinin farmakokinetiğinde belirgin bir etki yaratmamıştır. Çalışma; amlodipinin metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olan CYP3A4'ün genetik polimorfizminin etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamamıştır. Bu nedenle, 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 şüphesi 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.

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

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.

#### **Özel popülasyona 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:**

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.

MONOVAS'ın 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:**

MONOVAS'ın insanlarda süte geçip geçmediği saptanmamıştır. 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 fertilitate 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, eklem 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 ( $\geq 1/1000$  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 hastalıkları**

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**  
Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**  
Çok seyrek: Hiperglisemi

**Psikiyatrik hastalıklar**  
Yaygın olmayan: Uykusuzluk duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon  
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

**Göz hastalıkları**  
Yaygın olmayan: Görme bozukluğu (diplopi dahil)

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**  
Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

**Kardiyak hastalıklar**  
Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)  
Çok seyrek: Miyokart enfarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)

**Vasküler hastalıklar**  
Yaygın: Yüzde kızarma  
Yaygın olmayan: Hipotansiyon  
Çok seyrek: Vaskülit

**Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**  
Yaygın olmayan: Dispne, rinit  
Çok seyrek: Öksürük

**Gastrointestinal hastalıklar**  
Yaygın: Karın ağrısı, bulantı  
Yaygın olmayan: Kusma, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), ağız kuruluğu  
Çok seyrek: Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit

**Hepato-bilier hastalıklar**  
Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri (çoğunlukla kolestazis ile uyumlu)

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**  
Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, döküntü, eksanitem

Çok seyrek: Anjiyoödem, eritema multiforma, ürtiker, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, ışığa karşı duyarlılık

#### **Kas-iskelet bozuklukları bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Eklem şişmesi

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

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: İdrar çıkma sıklığında artma, miksiyon bozukluğu, noktüri

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İmpotans, jinekomasti

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, asteni, kırıklık hali, ağrı

#### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

### **4.9 Doz aşımı ve Tedavisi**

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

#### **Semptomlar**

Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilitasyona 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.

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 sonrasında 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

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.

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)<sup>2</sup>. Statinler, beta blokerler, 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.

<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>Risk oranı</b>	<b>P değeri</b>
	<b>Amlodipin</b>	<b>Plasebo</b>	<b>Enalapril</b>	<b>(%95 Güven Aralığı-GA)</b>	
<b>Primer sonlanım noktası</b>					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
<b>Bireysel bileşenler</b>					
Koroner revaskülerizasyon	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Anjina sebebiyle hospitalizasyon	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002
Ölümcül olmayan miyokart infarktüsü	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
İnme ve geçici iskemik atak	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Konjestif kalp yetmezliği için hospitalizasyon	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Resusitasyon yapılmış kardiyak arrest	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	.04
Yeni başlamış periferik vasküler hastalık	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

#### *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.

### *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 diüretigi olan klortalidon (12.5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4.9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave KAH risk faktörü vardı: >6 ay öncesinde miyokart 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 miyokart 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. Sekonder sonlanım noktaları arasında, kalp yetmezliği insidansı (karma kombine bir kardiyovasküler sonlanım noktaları 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). 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.

### *Pediyatrik hastalarda kullanım (6-17 yaşlar arası)*

Predominant olarak sekonder hipertansiyonu olan 6-17 yaşlar arasındaki 268 çocuğu içeren bir çalışmada, 2.5 mg veya 5 mg dozlarda amlodipin plasebo ile karşılaştırılmış, her iki dozun da plaseboya göre belirgin olarak sistemik kan basıncını plasebodan 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 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.

**Karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı:**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına dair çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda daha uzun bir yarı ömre ve EAA'da yaklaşık %40-60'lık 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.

**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. 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\*) 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  
Dibazik kalsiyum fosfat anhidrus  
Sodyum nişasta glikolat  
Magnezyum stearat

### 6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

### 6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Türü:	Blister
Yapısı:	PVC/PE/PVDC Folyo:
	PVC : 250 µm
	PE : 25 µm
	PVDC : 90 g/m <sup>2</sup>
	Aluminyum Folyo : 0.027 mm

30 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1

34349 Gayrettepe/İstanbul

Tel : 0 (212) 337 38 00

Fax : 0 (212) 337 38 01

**8. RUHSAT NUMARASI**

168/32

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

İlk ruhsat tarihi: 21.03.1994

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**