

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENACHEK-AM 5mg/40mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amlodipin Besilat (amlodipin eşdeğeri)	6,95mg (5mg)
Benazepril Hidroklorür	40mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum lauril sülfat	0,08mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.	

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Açık mavi başlıklı ve açık mavi gövdeli, siyah yenebilir mürekkeple açık mavi başlıkta 'J', açık mavi gövdede '01' baskılı "0" boyutlu boş sert jelatin kapsül kabuklarına doldurulmuş beyaz ila soluk sarı renkte toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BENACHEK-AM içeriğindeki etkin maddelerden herhangi biriyle uygulanan monoterapi ile yeterli derecede kontrol sağlanamayan hastalarda hipertansiyon tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama yöntemi

Pozoloji:

Amlodipin, günde bir kez uygulanan 2.5-10 mg dozlarda hipertansiyonun etkili bir tedavisidir; benazepril ise 10-40 mg dozlarda etkilidir. Doktorunuz uygun dozu sizin için ayarlayacaktır.

BENACHEK-AM ile tedaviye başlanması genellikle, hastada istenen antihipertansif etkinin monoterapilerden herhangi biriyle sağlanamadığı, ya da amlodipin tedavisinde yeterli antihipertansif etkinin ödem gelişimi olmadan sağlanamadığı durumlarda uygun olmaktadır.

Kan basıncı tek başına amlodipin (ya da başka bir dihidropiridin) ile ya da benazepril (ya da başka bir ACE inhibitörü) ile yeterli derecede kontrol edilemeyen hastalarda BENACHEK-AM ile kombinasyon tedavisine geçilebilir.

Kan basıncı amlodipin ile yeterli derecede kontrol edilen, ancak kabul edilemeyecek derecede ödem gelişen hastalarda kombinasyon tedavisi ile, daha az ödem ile benzer (ya da daha iyi) kan basıncı kontrolü sağlanabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi

BENACHEK-AM ile antihipertansif etki büyük oranda 2 hafta içinde sağlanmaktadır.

Uygulama şekli:

BENACHEK-AM yeterli miktarda su ile alınmalıdır.

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

BENACHEK-AM ile uygulanan tedavi rejimlerinde, hastanın kreatinin klirensi >30 mL/dak/1.73m² (serum kreatinin düzeyi kabaca ≤ 3 mg/dL ya da 265 μ mol/L) olduğu sürece renal fonksiyonun göz önünde bulundurulmasına gerek yoktur. Daha şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda BENACHEK-AM kullanılması tavsiye edilmez.

Karaciğer Yetmezliği:

Monoterapi olarak ya da kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak amlodipin için tavsiye edilen başlangıç dozu 2.5 mg, benazepril için 10 mg' dır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyondaki etkinliği ve güvenliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Monoterapi olarak ya da kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak amlodipin için tavsiye edilen başlangıç dozu 2.5 mg'dır. Hipertansiyondaki benazepril başlangıç dozu genellikle günde tek doz olarak 5 mg olup: 10 mg'a kadar artırılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

BENACHEK-AM, daha önce ACE inhibitörü tedavisi görmüş ya da görmemiş, anjiyoödem öyküsü olan hastalarda ya da benazeprile, diğer herhangi bir ACE inhibitörüne ya da amlodipine, ve ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Amlodipin bileşeninden dolayı BENACHEK-AM aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- şiddetli hipotansiyon.
- şok (kardiyojenik şok da dahil olmak üzere).
- sol ventrikül çıkışının tıkanıklığı (örn. ileri derecede aortu stenozu).

- akut miyokardiyal enfarktüs sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği

Benazepril bileşeninden dolayı BENACHEK-AM aşağıdaki durumlarda da kontrendikedir:

- diğer sulfonamid türevlerine karşı aşırı duyarlılık
- gebelik

Diyabetik hastalarda aliskiren, ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokörleri) grubu ilaçlar ve ACE İnhibitörleri BENACHEK-AM ile eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaktoid ve Olası İlgili Reaksiyonlar

Büyük olasılıkla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin eikosanoidlerin ve polipeptitlerin (endojen bradikinin dahil) metabolizmasını etkilemesi nedeniyle, ACE inhibitörleri alan hastalarda bazıları ciddi olmak üzere çeşitli advers reaksiyonlar görülebilir.

Bu reaksiyonlar genellikle ACE inhibitörünün ilk birkaç dozundan sonra ortaya çıkar; ancak bazen aylarca tedavi görüldükten sonra da ortaya çıkabilir.

Baş ve Boyun Anjiyoödem:

ACE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glottiste ve larenkste anjiyoödem bildirilmiştir. Laringeal ödem ile ilişkili anjiyoödem öldürücü olabilir. Laringeal stridor ya da yüzde, dilde veya glottiste anjiyoödem meydana geldiği takdirde BENACHEK-AM tedavisi kesilmeli ve derhal uygun tedavi başlanmalıdır. *Dildeki, glottisteki ya da larenksteki tutulum hava yolu obstrüksiyonuna neden olacak gibi görünüyorsa, uygun tedavi (örn. subkutan adrenalin enjeksiyonu 1:1000 (0.3-0.5 mL)) uygulanmalıdır.*

ACE inhibitörleri alan siyah ırka mensup hastalarda anjiyoödem insidansı siyah ırka mensup olmayanlara göre daha yüksektir.

İntestinal Anjiyoödem:

ACE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalar karın ağrısı ile (bulantı veya kusma ile birlikte ya da bunlar olmaksızın) başvurmuştur; bazı vakalarda yüz anjiyoödem öyküsünün olmadığı ve C-1 esteraz düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır. Anjiyoödem tanısı abdominal BT taramasını ya da ultrasonu içeren prosedürlerle ya da cerrahi sırasında konmuş ve semptomlar ACE inhibitörü kesildikten sonra ortadan kalkmıştır. İntestinal anjiyoödem, ACE inhibitörleri kullanan ve karın ağrısı ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıya dahil edilmelidir.

Desensitizasyon Sırasında Anafilaktoid Reaksiyonlar:

ACE inhibitörü alırken hymenoptera zehiri (yaban arısı zehiri) ile duyarsızlaştırma tedavisi gören iki hastada hayati tehlike oluşturabilecek anafilaktik benzeri reaksiyonlar görülmüştür. Aynı hastalarda bu reaksiyonlar, ACE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde önlenmiş fakat yeniden kullanıldıklarında tekrar ortaya çıkmıştır.

Membran Maruziyeti Sırasında Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Yüksek akışlı membranlarla diyaliz uygulanan ve eşzamanlı olarak ACE inhibitörleriyle tedavi gören hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktoid reaksiyonlar, dekstran sülfat absorpsiyonu ile düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi uygulanan hastalarda da bildirilmiştir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Anjina ve/veya Miyokard İnfarktüsü Artışı

Nadiren, özellikle şiddetli obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, kalsiyum kanalı blokeri tedavisine başlandığında ya da dozaj artırıldığında anjina ya da akut miyokard infarktüsünün sıklığında, süresinde ya da şiddetinde belgelenen artışlar olmuştur. Bu etkinin mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır.

Aortik ve mitral kapak stenozu, Obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati

Aort veya mitral stenozu veya obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda amlodipin kullanımında, diğer tüm vazodilatörlerin kullanımında olduğu gibi özel dikkat gereklidir. Şiddetli aort stenozu olan hastalarda da semptomatik hipotansiyon olasılığı bulunmaktadır.

Hipotansiyon

BENACHEK-AM semptomatik hipotansiyona neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon olasılığının en fazla olduğu hastalar, uzun süreli diüretik tedavisine, diyetle alınan tuz kısıtlamasına, diyalize, diyareye ya da kusmaya bağlı hacim ya da tuz depleasyonu gelişmiş olan hastalardır. Benazepril tedavisine başlanmadan önce, hacim ve/veya tuz depleasyonu (tükenmesi) düzeltilmelidir. İlişkili renal yetersizliğin bulunduğu ya da bulunmadığı konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ACE inhibitörü tedavisi, oligüri, azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ve ölüm ile ilişkili olabilen aşırı hipotansiyona neden olabilir. Bu tür hastalarda, BENACHEK-AM tedavisine yakın tıbbi gözetim altında başlanmalı; tedavinin ilk 2 haftasında ve benazepril bileşeninin dozu artırıldığında, bir diüretik eklendiğinde ya da bunun dozu artırıldığında hasta yakından takip edilmelidir.

Hipotansiyon görüldüğü takdirde, hasta supin pozisyona getirilmeli ve gerekiyorsa intravenöz fizyolojik salin infüzyonu ile tedavi edilmelidir. Kan basıncının ve hacmin restorasyonundan sonra BENACHEK-AM tedavisine devam edilmesi genellikle mümkün olmaktadır.

Nötropeni agranülositoz

Kaptopril de dahil olmak üzere ACE inhibitörlerinin agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna neden olduğu gösterilmiştir; böyle etkiler sistemik eritematöz lupus veya skleroderma gibi bir kollagen vasküler hastalığı da olan böbrek yetmezliği hastalarında daha sık olarak bildirilmiştir.

Benazeprilin benzer sıklıkta agranülositoza neden olup olmadığını gösteren yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kollagen vasküler hastalığı olan hastalarda, özellikle hastalık renal fonksiyon yetmezliği ile birlikte ise lökosit sayısının takibi düşünülmelidir.

Hepatik Yetmezlik

ACE inhibitörleri nadiren, kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminan hepatik nekroza ve bazen ölüme kadar ilerleyen bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır.

ACE inhibitörleri alan ve sarılık gelişimi ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselmeler görülen hastalar ACE inhibitörünü bırakmalı ve bu hastalarda uygun tıbbi takip yapılmalıdır.

Siroza bağlı hepatik disfonksiyonu olan hastalarda benazeprilat düzeyleri esas olarak değişmemektedir.

Bununla birlikte, hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipin yoğun olarak karaciğerde metabolize olduğundan plazma eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) 56 saattir.

Renal Fonksiyon Bozukluğu

BENACHEK-AM şiddetli renal hastalığı olan (Kreatinin klirensi < 30 ml/dak) hastalarda kullanılmamalıdır.

Renal fonksiyonun renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olabildiği şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda, benazepril tedavisi oligüri ve/veya progresif azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ve/veya ölümle ilişkili olabilir.

Unilateral ya da bilateral renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda yapılan küçük bir çalışmada, benazepril tedavisi kan üre azotu ve serum kreatinin düzeylerinde yükselmelerle ilişkilendirilmiştir; bu artışlar benazepril tedavisinin, eşzamanlı diüretik tedavisinin ya da her ikisinin de durdurulmasıyla geri döndürülebilmiştir. Bu durumdaki hastalar BENACHEK-AM ile tedavi edilirken tedavinin ilk birkaç haftasında renal fonksiyon izlenmelidir.

Benazepril ile tedavi edilen ve önceden bilinen renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle benazepril'in bir diüretik ile eşzamanlı olarak verildiği durumlarda kan üre azotu ve serum kreatinin düzeylerinde genellikle minör ve geçici yükselmeler olmuştur.

BENACHEK-AM dozajının düşürülmesi gerekebilir.

Benazepril alan hastalarda renal fonksiyon periyodik olarak izlenmelidir.

Hiperkalemi:

Potasyum kaybını önleyen diüretiklerin, potasyum takviyelerinin ve potasyum içeren tuzların serum potasyumunu önemli miktarda artırarak hiperkalemi riskini arttırabileceğinden ACE inhibitörü alan hastalara verilmesi tavsiye edilmez. Bu sebeple BENACHEK-AM alan hastalarda serumda potasyum düzeyi periyodik olarak izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği:

Şiddetli konjestif kalp yetmezliği hastalarında ACE inhibitörü ile tedavi aşırı hipotansiyona neden olabilir ki bu oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve (nadiren) akut renal yetmezlik ile birlikte olabilir. Böyle hastalarda tedavi yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalı ve hastalar tedavinin ilk iki haftasında ve benazepril veya diüretik dozu artırıldığında yakından izlenmelidir.

Hepatik yetmezlik:

Baskın kolestatik hepatit nadiren, akut karaciğer yetmezliği ender rapor edilmiştir, ACE inhibitörü kullanan hastalarda bu durumlardan bazıları ölüm ile sonuçlanmıştır. Bu mekanizma anlaşılamamıştır. ACE inhibitörleri verilen hastalarda karaciğer enzimlerinde belirgin artış görülmesi durumunda, ACE inhibitörlerinin verilmesi durdurulmalı ve hasta tıbbi gözetim altına alınmalıdır.

Öksürük

Tüm ACE inhibitörlerinin kullanımında, büyük olasılıkla endojen bradikinin degradasyonunun inhibisyonuna bağlı olan ve tedavi kesildiğinde genellikle ortadan kalkan persistan nonproduktif öksürük bildirilmiştir. Öksürüğün ayırıcı tanısında ACE inhibitörü ile indüklenen öksürük düşünülmelidir.

Cerrahi/Anestezi

Cerrahi müdahalede bulunulan hastalarda ya da hipotansiyona neden olan ajanlarla uygulanan anestezi sırasında, benazepril, kompansatuar renin salımına sekonder olarak meydana gelebilecek anjiyotensin II oluşumunu bloke eder. Bu mekanizmanın sonucu olarak ortaya çıkan hipotansiyon, hacim ekspansiyonu ile düzeltilebilir.

Yardımcı madde

Bu tıbbi ürün her <doz>unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diüretikler:

Özellikle diüretik tedavisinin yakın zamanda başlatıldığı hastalar olmak üzere diüretik kullanan hastalarda, BENACHEK-AM tedavisine başlandıktan sonra zaman zaman kan basınında aşırı düşüş görülebilir. BENACHEK-AM hipotansif etki gösterme olasılığı, BENACHEK-AM tedavisine başlanmadan önce diüretik tedavisi durdurularak ya da tuz alımı artırılarak minimum düzeye indirilebilir.

Potasyum Takviyeleri ve Potasyum Tutucu Diüretikler:

Benazepril, tiazid diüretiklerinin neden olduğu potasyum kaybını azaltabilir. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid, triamteren ve diğerleri) ya da potasyum takviyeleri hiperkalemi riskini artırabilir. Bu tür ajanların eşzamanlı kullanımı endike ise, hastanın serum potasyum düzeyleri sık sık izlenmelidir.

Lityum:

ACE inhibitörleri alan hastalarda, lityum tedavisi sırasında serum lityum düzeylerinde artış ve lityum toksisitesi semptomları bildirilmiştir. BENACHEK-AM ile lityum birlikte uygulanırken dikkatli olunması ve serum lityum düzeylerinin sık sık izlenmesi tavsiye edilir.

Altın:

Enjektabl altın (sodyum aurotiomalat) ve eşzamanlı ACE inhibitörü tedavisi uygulanan hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar bildirilmiştir (semptomlar, yüzde kızarıklık, bulantı, kusma ve hipotansiyonu içermiştir).

Amlodipin-simvastatin etkileşimi ve simvastatin doz kısıtlamaları:

Amlodipin:Amlodipin ile simvastatinin birlikte kullanımı simvastatinin sistemik maruziyetini arttırmaktadır. Amlodipin kullanan hastalarda günlük simvastatin kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir.

CYP3A4 İnhibitörleri:

Amlodipin ile CYP3A inhibitörlerinin (orta ve şiddetli) birlikte kullanımı sonucu amlodipinin sistemik maruziyetinin artması ile dozun azaltılması gerekebilir. Birlikte kullanım sonucu hipotansiyon ve ödem semptomlarının görülmesi dozun ayarlanması gerektiğinin belirleyicisidir.

Hipotansiyon riskinden dolayı, klaritromisin ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Etkileşimden dolayı klaritromisin ve kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonları artabilir. Amlodipinin klaritromisin ile eşzamanlı olarak kullanıldığı durumlarda kan basıncı düşüklüğü, kalp atımının yavaşlaması ve laktik asidoz gözlemlenmiştir.

CYP3A4 İndüktörleri:

CYP3A4 indüktörlerinin amlodipin üzerindeki mevcut kantitatif etkileri bilinmemektedir. Amlodipinin CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, hipericum perforatum) ile birlikte kullanılması, amlodipinin plazma konsantrasyonlarında düşmeye neden olabilir. Birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Amlodipin CYP3A4 indüktörleri ile birlikte kullanıldığı esnada kan basıncı izlenmelidir.

Klinik etkileşim çalışmalarında, simetidin, alüminyum / magnezyum (antiasit) ve sildenafilin amlodipinin farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte kullanımı önerilmez. Birlikte kullanımla biyoyararlılığı daha da arttığından bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkisinin artmasıyla sonuçlanabilir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulamasından sonra hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kalp yetmezliği gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeniyle, malign hipertermi duyarlı hastalarda ve malign hipertermi tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilir.

Diğer:

Benazepril; oral antikoagülanlar, beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, kalsiyum bloke edici ajanlar, simetidin, diüretikler, digoksin, hidralazin ve naproksen ile eşzamanlı olarak kullanılmış ve klinik olarak önemli advers etkileşimlere dair hiçbir kanıt saptanmamıştır.

Renin Anjiyotensin Mekanizması (RAS) Dual Blokajı:

Anjiyotensin reseptör blokörleri ile RAS'ın dual blokajı, ACE inhibitörleri veya aliskiren artan hipotansiyon riski, hiperkalemi ve böbrek fonksiyon değişiklikleri ile ilişkilidir.

Antidiyabetik İlaçlar

Seyrek durumlarda, bir ACE inhibitörüyle birlikte insülin veya oral antidiyabetik kullanımıyla hipoglisemi oluşabilir. Diyabetli hastalar hipoglisemi ile ilgili bilgilendirilmeli ve izlenmelidir.

NSAI (Non Steroid Anti Inflamatuvar) ilaçlar

Bazı ilaçlarda ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi, asetilsalisilik asit de dahil NSAI ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında azalabilir. Kontrollü bir klinik çalışmada indometazin, benazeprilin antihipertansif etkisini değiştirmemiştir.

Aliskiren ile kullanım

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BENACHEK-AM'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. BENACHEK-AM gerekli olmadıkça (hiçbir güvenli alternatif bulunamadığı ve hastalığın kendisinin anne ve bebek için daha büyük risk taşıdığı durumlarda) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Bu ilaç gebelik sırasında kullanıldıysa ya da hasta bu ilacı kullandığı sırada gebe kalırsa, hastaya fetüs ile ilgili potansiyel tehlike konusunda bilgi verilmelidir.

Renin anjiyotensin sistemini etkileyen ilaçlar, gebelik sırasında kullanıldıklarında fetüs ve yenidoğan morbiditesine ve mortalitesine neden olabilir. Yayınlanmış olan birkaç düzine vakada, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri sırasında ACE inhibitörü kullanımı fetüs ve yenidoğanın zarar görmesi (hipotansiyon, yenidoğan kafatası hipoplazisi, anüri, geri döndürülebilen ya da döndürülemeyen renal yetmezlik ve ölüm) ile ilişkilendirilmiştir.

Laktasyon

Amlodipin ve benazepril anne sütünde BENACHEK-AM'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BENACHEK-AM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermin baş kısmında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Amlodipinin doğurganlık üzerindeki potansiyel etkileri ile ilgili klinik veriler yetersizdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada erkek fertilitesi üzerinde advers etkiler saptanmıştır.

Hem amlodipin hem benazepril için hayvanlarda yapılan üreme toksikolojisi araştırmaları herhangi bir teratojenik özellik göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amlodipin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta derecede etkiye sahip olabilir. Amlodipin alan hastalarda baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk veya mide bulantısı sürüşü etkileyebilir. Özellikle tedavinin başlangıcında dikkatli olunması tavsiye edilir.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Tedavi ile ilgili olması en azından olasılık dahilinde olarak değerlendirilen ve sık görülen advers olaylar yalnızca öksürük ve ödem olmuştur.

Ödem insidansı, amlodipin monoterapisi uygulanan hastalarda BENACHEK-AM tedavisi uygulanan hastalara göre daha yüksek olmuştur.

Aşağıdaki terminolojik terimler istenmeyen etkilerin oluşumunu sınıflandırmak için kullanılmıştır:

Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1,000 ila <1/100); seyrek (1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

BENACHEK-AM ile ilgili olması olası ya da muhtemel olarak değerlendirilen diğer yan etkiler şunlar olmuştur:

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	Sıklık	MedDRA Tercih Edilen Terim
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Lökopeni, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Alerjik reaksiyonlar
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok seyrek	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	İnsomnia, ruh hali değişiklikleri (anksiyete, depresyon gibi)
	Seyrek	Konfüzyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Somnolans, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Yaygın olmayan	Tremor, disguzi, senkop, hipoestezi, parestezi
	Çok seyrek	Hipertoni, periferik nöropati
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu (çift görme dahil)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Palpitasyon
	Çok nadir	Miyokard infarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Flushing
	Yaygın olmayan	Hipotansiyon
	Çok nadir	Vaskülit
Solunum, torasik bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın olmayan	Dispne, rinit
	Çok nadir	Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Abdominal ağrı, mide bulantısı
	Yaygın olmayan	Kusma, dispepsi, değişmiş bağırsak alışkanlıkları (diyare ve konstipasyon da dahil olmak üzere), ağız kuruluğu
	Çok nadir	Pankreatit, gastrit, dişeti hiperplazisi
Hepato-biliyer hastalıklar	Çok nadir	Hepatit, sarılık, karaciğer enzimlerinde artış*

Deri ve derialtı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Alopesi, purpura, deride renk değişikliği, hiperhidroz, pruritus, döküntü, ekzantem
	Çok nadir	Anjioödem, eritema multiforma, ürtiker, eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, fotosensitivite
Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku hastalıkları	Yaygın	Ayak bileklerinde şişme
	Yaygın olmayan	Artralji, miyalji, kas krampları, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	İşeme bozukluğu, noktüri, idrar sıklığında artış
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Yaygın olmayan	impotens, jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Ödem, yorgunluk
	Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı, asteni, ağrı, kırıklık
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Kiloda artış, kiloda azalma

* Çoğunlukla kolestaz ile ilişkili

Benazeprilin güvenliliği hipertansiyonu olan 6000'den fazla hastada değerlendirilmiştir. 700'ün üzerinde hasta en az bir yıl boyunca tedavi edildi. Bildirilen advers olayların genel insidansı benazepril ve plasebo hastalarında karşılaştırılabilir düzeyde idi.

Bildirilen yan etkiler genellikle hafif ve geçici idi ve 2-80 mg aralığında, yan etkiler ile yaş, tedavi süresi veya toplam doz arasında bir ilişki bulunmamakta idi.

Benazepril ile tedavi edilen ABD vatandaşı hastaların yaklaşık %5'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %3'ünde yan etkiler dolayısı ile tedavinin kesilmesi gerekli olmuştur.

Tedavinin kesilmesindeki en sık sebep baş ağrısı (%0.6) ve öksürük (%0.5) olmuştur.

Benazepril tedavisinde ABD plasebo-kontrollü çalışmalarında hastaların %1'inden fazlasında meydana gelen, ilaç çalışması ile ilgisinin olası veya büyük olasılıkla olduğu yan etkiler aşağıda gösterilmiştir.

ABD PLASEBO-KONTROLLÜ ÇALIŞMALARI HASTALARI

	BENAZEPRİL		PLACEBO	
	N=964		N=496	
	N	%	N	%
Baş ağrısı	60	6.2	21	4.2
Baş dönmesi	35	3.6	12	2.4
Uyku hali	15	1.6	2	0.4
Postürel baş dönmesi	14	1.5	1	0.2
Yorgunluk	23	2.4	11	2.2
Bulantı	13	1.3	5	1.0
Öksürük	12	1.2	5	1.0

Klinik çalışmalarda diğer yan etkiler rapor edilmiştir (benazepril hastalarının %1'inden daha az veya benazepril veya plasebo tedavisi arasındaki insidans farkı % 1'den az) ve post-marketing deneyimlerde nadir görülen yan etkiler (bir kısmında ilaç kullanımıyla nedensel ilişkisi belirsizdir) şunlardır:

Kardiyovasküler: Hastaların %0.3'ünde semptomatik hipotansiyon, %0.4'ünde postürel hipotansiyon ve %0.1'inde senkop görülmüştür; bu reaksiyonlar benazepril monoterapisi alan 4 hastada ve benazepril ile birlikte hidroklorotiyazid alan 9 hastada tedavinin kesilmesine sebep olmuştur (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer bildirimler anjina pektoris, palpasyon ve periferik ödemi içerir.

Renal: Daha önceden renal yetmezliği olmadığı bariz olan hipertansif hastaların yaklaşık %2'sinde, benazepril alımı sonucu, bazal değerlerinin %150'sine kadar ulaşan uzun süreli serum kreatinin artışı görülmüş, fakat devam eden tedaviye rağmen bu artış çoğunlukla ortadan kaybolmuştur. Bu hastaların çok az bir kısmında (% 0.1'inden az) kanda eş zamanlı (genellikle geçici) üre nitrojen ve serum kreatinin artışı gelişmiştir.

Anjiyödem: ACE inhibitörleri alan hastalarda anjiyödem bildirilmiştir. Benazepril alan hipertansif hastalarda klinik çalışmalar sırasında, hastaların % 0.5'inde anjiyödem diğer bulguları olmadan dudak veya yüz ödemi görülmüştür. Larinks ödemi ve/veya şok ile ilişkili anjiyödem ölümcül olabilir. Eğer anjiyödem, yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, ya da glottis ve/veya larinkste oluşursa, BENACHEK-AM ile tedavi kesilmeli ve uygun tedavi (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler) hemen uygulanmalıdır.

Dermatolojik: Stevens-Johnson sendromu, pemfigus, aşırı duyarlılık reaksiyonları (dermatit, kaşıntı ya da döküntüyle kendini gösteren), fotosensitivite, kızarma.

Gastrointestinal: Bulantı, pankreatit, kabızlık, gastrit, kusma, ve melena.

Hematolojik: Trombositopeni ve hemolitik anemi.

Nörolojik ve Psikiyatrik: Anksiyete, libido azalması, hipertoni, insomnia, sinirlilik, parestezi.

Diğer: Yorgunluk, astım, bronşit, dispne, sinüzit, idrar yolları enfeksiyonu, sık idrara çıkma, enfeksiyon, artrit, impotans, alopesi, artralji, miyalji, asteni, terleme.

Diğer potansiyel önemli yan etki bildirimlerinden, eozinofilik pnömoninin görülmesi diğer ACE inhibitörleriyle ilişkilendirilebilir.

Pediyatrik hastalar: Pediyatrik hastalarda yan etki profili yetişkinlerde görülenler ile benzerdir. Bu reaksiyonlar belirsiz büyüklükte gönüllü toplulukları üzerinden rapor edildiğinden sıklıklarının güvenilir bir biçimde tahmini veya ilaç maruziyeti ile ilgili nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Benazeprilin post-marketing tecrübelerine göre Stevens-Johnson sendromu, pankreatit, hemolitik anemi, pemfigus, trombositopeni, parestezi, disguzi, ortostatik semptomları, hipotansiyon ve angina ender olarak rapor edilmiştir.

Klinik laboratuvar Test Bulguları

Kreatinin ve BUN

Daha önceden renal yetmezliği olmadığı bariz olan hipertansif hastaların yaklaşık %2'sinde, benazepril alımı sonucu, bazal değerlerinin %150'sine kadar ulaşan uzun süreli serum

kreatinin artışı görülmüş, fakat devam eden tedaviye rağmen bu artış çoğunlukla ortadan kaybolmuştur. Bu hastaların çok az bir kısmında (% 0.1'inden az) kanda eş zamanlı (genellikle geçici) üre nitrojen ve serum kreatinin artışı gelişmiştir. Bu artışların hiçbirisi tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Laboratuvar değerlerindeki bu artışın, böbrek yetmezliği ya da önceden bir diüretikle tedavi gören hastalarda ve diğer ACE inhibitörleri ile deneyime bağlı olarak, özellikle renal arter darlığı olan hastalarda görülmesi daha muhtemeldir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Potasyum

Benazeprilin aldosteron salgılanmasını azaltmasıyla serum potasyum yükselmesi oluşabilir. Potasyum takviyeleri ve potasyum tutucu diüretikler dikkatle verilmeli ve hastanın serum potasyum düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir.

Hemoglobin

Hemoglobin düşüşü (düşük bir değer ve 5 g/dL düşüş) nadirdir; yalnızca benazepril alan 2014 hastadan 1'inde ve benazepril ile birlikte diüretik alan 1357 hastadan 1'inde görülmüştür. ABD hastalarından hiçbirinde hemoglobin düşüşü nedeniyle tedavi kesilmemiştir.

Diğerleri (Nedensel ilişkisi bilinmeyen)

Standart laboratuvar testlerinde klinik olarak önemli değişiklikler nadiren benazepril alımı ile ilişkili bulunmuştur. Ürik asit, kan glukozu, serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinde yükselmeler ve seyrek olarak hiponatremi, elektrokardiyografik değişiklikler, lökopeni, eozinofili ve proteinüri bildirilmiştir. ABD çalışmalarında hastaların %0.5'inden azında laboratuvar bulguları anomalileri nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı terapisi

BENACHEK-AM doz aşımının en olası etkisi, hipotansiyona ve taşikardiye yol açan vazodilatasyondur. Santral sıvı hacminin basit replasyonu (Trendelenburg pozisyonu, kristaloid infüzyonu) yeterli tedavi olabilir; ancak pressör ajanlar (norepinefrin ya da yüksek dozda dopamin) gerekebilir. Diğer dihidropiridin kalsiyum kanalı blokerlerinin doz aşımı bazı durumlarda, periferik vasküler tonusun ani olarak geri gelmesiyle pulmoner ödeme ilerlemiştir ve hastalar bu komplikasyon açısından izlenmelidir.

Vücut sıvılarının amlodipin, benazepril ya da bunların metabolitlerinin konsantrasyonları açısından analizi yaygın olarak mevcut olan bir uygulama değildir. Her durumda, bu tür analizlerin tedavide ya da prognozda yarar sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir.

Benazepril'in ya da metabolitlerinin eliminasyonunu hızlandırabilecek fizyolojik manevraların (örn. idrar pH derecesini değiştirmeye yönelik manevralar) önerilmesini sağlayacak veriler mevcut değildir. Benazeprilat diyalizle yalnızca az miktarda uzaklaştırılabilmektedir; amlodipin'in hemodiyaliz ya da hemo-perfüzyon ile klirensine dair

bir deneme bildirilmemiştir, ancak amlodipin'in proteine bağlanma düzeyinin yüksek olması nedeniyle bu müdahalelerin yararlı olma olasılığı bulunmamaktadır.

Amlodipin doz aşımının aşırı periferik vazodilasyonun beraberinde belirgin hipotansiyon ve muhtemel refleks taşikardiye yol açması beklenebilir. Şok ve beraberinde ölümcül sonuçlara sebebiyet verebilen belirgin ve potansiyel olarak uzun süreli, sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Tedavi:

BENACHEK-AM alımı yeni gerçekleşti ise gastrik lavaj kabul gören bir uygulamadır. Sağlıklı bireylerde, alımla birlikte derhal veya alımı takip eden 2 saat içerisinde aktif kömür uygulanmasının amlodipin emilimini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür.

BENACHEK-AM doz aşımının sebep olduğu klinik açıdan önemli hipotansiyon, kardiyovasküler sisteme aktif destek sağlanması, kalp ve akciğer fonksiyonlarının izlenmesi, ekstremitelerin yükseltilmesi, dolaşımdaki sıvı hacmi ve idrar miktarına dikkat edilmesini gerektirir.

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, vasküler tonusu ve kan basıncını eski haline getirmeye yardımcı olmak amacıyla bir vazokonstriktör kullanılabilir.

İntra venöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanalı blokajının etkilerini tersine çevirmede faydalı olabilmektedir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyalizin faydalı olması muhtemel değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Dihidropiridin türevleri (amlodipin bezilat)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ade) inhibitörler (benazepril hidroklorür)

ATC kodu:

Bu kombinasyona ilişkin bir ATC kodu bulunmamaktadır.

C08CA01 (amlodipin bezilat)

C09AA07 (benazepril hidroklorür)

Benazepril

Benazepril ve benazeprilat, insan ve hayvanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe eder. ACE, anjiyotensin I'in vazokonstriktör madde anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalizleyen bir peptidil dipeptidazdır. Anjiyotensin II ayrıca, adrenal korteks tarafından aldosteron sekresyonunu uyarır.

ACE inhibisyonu, plazma anjiyotensin II'nin azalmasına neden olur; bu da vazopressör aktivitede azalmaya ve aldosteron sekresyonunda azalmaya yol açar. Bu sonucunu, serum potasyum düzeylerinde küçük bir artışa neden olabilir. Benazepril ve amlodipin ile 56 haftaya kadar tedavi uygulanan hipertansif hastalarda serum potasyum düzeylerinde 0.2 mEq/L'ye kadar artışlar görülmüştür.

Anjiyotensin II'nin renin sekresyonu üzerindeki negatif geri beslemesinin ortadan kalkması, plazma renin aktivitesinin artmasına yol açar. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda benazepril, anjiyotensin II'ye vazopressör yanıt üzerinde inhibitör etki göstermemiş ve otonomik

nörotransmitterler asetilkolin, epinefrin ve norepinefrinin hemodinamik etkilerini engellememiştir.

ACE, bradikininin degrade eden bir enzim olan kininaz ile aynıdır. Potent bir vazodepressör peptit olan bradikinin düzeylerinin yükselmesinin BENACHEK-AM' in terapötik etkilerinde rol oynayıp oynamadığı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

Benazepril'in kan basıncını düşürücü etkisinin mekanizmasının esasen renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu olduğuna inanılsa, benazepril düşük renin hipertansiyonu olan hastalarda bile antihipertansif etki göstermektedir.

10 mg ya da daha yüksek olarak uygulanan tek ve çoklu dozlarda benazepril, doz uygulamasından sonra en az 24 saat boyunca ACE aktivitesinin en az %80-%90 oranında inhibisyonunu sağlar. 10 mg dozdan sonra 4 saate kadar bir süre boyunca, ekzojen anjiyotensin I'e pressör yanıtlar %60-%90 oranında inhibe edilmiştir.

Benazepril'in hafif ila orta şiddette hipertansiyonu olan hastalara uygulanması, hem supin, hem de ayakta pozisyonlardaki kan basıncını, kompensatuar taşikardi olmaksızın yaklaşık aynı derecede düşürür. Semptomatik postüral hipotansiyon, tuz ve/veya hacim depleksiyonu olan hastalarda görülebilse de, seyrek orandadır.

Benazepril'in antihipertansif etkileri yüksek ya da düşük sodyum içeren diyetler uygulayan hastalarda belirgin derecede farklılık göstermemektedir.

Amlodipin

Amlodipin, kalsiyum iyonlarının vasküler düz kaslara ve kap kasına transmembran yolla akışını inhibe eden bir dihidropiridin kalsiyum antagonistidir (kalsiyum iyonu antagonisti ya da yavaş kanal blokeri). Deneysel veriler, amlodipin'in hem dihidropyridin, hem de dihidropyridin dışı bağlanma bölgelerine bağlandığını düşündürmektedir. Kalp kasının ve vasküler düz kasın kontraktıl prosesleri, ekstrasellüler kalsiyum iyonlarının bu hücrelere spesifik iyon kanalları yoluyla taşınmasına bağlıdır. Amlodipin, kalsiyum iyonunun hücre membranları boyunca içeri akışı selektif olarak inhibe eder; vasküler düz kas hücreleri üzerindeki etkisi kalp kası hücrelerindeki göre daha büyüktür. Negatif inotropik etkiler in vitro olarak saptanabilmektedir; ancak bu tür etkiler intakt hayvanlarda terapötik dozlarda gözlenmemiştir. Amlodipin serum kalsiyum konsantrasyonunu etkilemez. Fizyolojik pH aralığı içerisinde, amlodipin iyonize bir bileşiktir ($pK_a=8.6$) ve kalsiyum kanalı reseptörü ile kinetik etkileşimi reseptör bağlayıcı bölgesinde kademeli bir asosiasyon ve disosiasyon oranı ile karakterizedir; bu da etkinin kademeli olarak başlamasını sağlamaktadır.

Amlodipin, doğrudan vasküler düz kasa etki ederek periferik vasküler direnci azaltan ve kan basıncını düşüren bir periferik arteriyel vazodilatatördür.

Amlodipin, hipertansiyon hastalarına terapötik dozlarda uygulamayı takiben, vazodilatasyon sağlayarak supin ve ayakta pozisyonlardaki kan basınçlarını düşürür. Kan basıncındaki bu düşüşler kronik doz uygulamasında kalp atım hızında ve plazma katekolamin düzeylerinde anlamlı değişikliklerle birlikte görülmez. Plazma konsantrasyonları, hem genç, hem de yaşlı hastalarda etki ile ilişkilidir.

Diğer kalsiyum kanalı blokerlerinde olduğu gibi, amlodipin tedavisi uygulanan ve ventriküler fonksiyonu normal olan hastalarda istirahat halinde ve egzersiz (ya da yürüyüş) sırasında kardiyak fonksiyonun hemodinamik ölçümleri genellikle, dP/dt üzerinde ya da on sol

ventrikül ucu diyastolik basıncı veya hacmi üzerinde anlamlı bir etki olmaksızın kardiyak indekste küçük bir artış göstermiştir. Hemodinamik çalışmalarında amlodipin, intakt hayvanlara ya da insanlara terapötik doz aralığında uygulandığında (insanlara beta blokerlerle birlikte uygulandığında bile) negatif inotropik etki ile ilişkilendirilmemiştir.

950'den fazla hasta, altı çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda günde bir kez benazepril/amlodipin almıştır. Tek bir dozun antihipertansif etkisi dozun alımından 2-8 saat sonraki pik azalmalar ile birlikte 24 saat boyunca devam etmiştir.

Benazepril/amlodipinin günde bir kez dozunda, 10-20 mg benazepril ve 2.5-10 mg amlodipin kullanımında, alımdan 24 saat sonra, oturmuş basınçtaki (sistolik/diastolik) azalma yaklaşık 10-25/6-13 mmHg olmuştur.

Hastaların yeterince kontrol edilmediği iki çalışmada, benazepril/amlodipin 10/40 mg günde bir kez dozunun, yalnız benazepril 40 mg (n=329) veya yalnız amlodipin 10 mg (n=812) monoterapileri ile karşılaştırıldığında oturmuş kan basıncını daha fazla düşürdüğü görülmüştür.

Kombine terapi siyahiler ve siyahi olmayanlarda etkili olmuştur. Beyaz ırkta her iki bileşen de antihipertansif etkiye katkıda bulunmuştur, ancak siyahilerde antihipertansif etkisinin hemen hemen tümü amlodipin bileşene bağlanabilir. Beyaz ırk hastalar arasındaki plasebo-kontrollü çalışmalarda benazepril/amlodipinin tek tek bileşenleriyle karşılaştırılmasında kombinasyonun kan basıncını düşürücü etkiye katkısı görülmüştür ve bazı vakalarda sinerjistikdir.

Benazepril/amlodipinin kronik tedavisi devam ederken verilen herhangi bir dozdaki maksimum kan basıncı düşüşü genellikle 1-2 hafta sonra elde edilmiştir. Benazepril/amlodipinin antihipertansif etkisi tedavi süresince en az 1 yıl boyunca devam etmiştir. Benazepril/amlodipinin aniden kesilmesinin kan basıncında hızlı bir artış ile ilişkisi olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Amlodipin

Terapötik dozların oral uygulamasından sonra amlodipin yavaş olarak gastrointestinal sistemden emilir. Amlodipinin emilimi yiyeceklerle birlikte alınmasından etkilenmez. Değişmemiş bileşiğin mutlak biyoyararlanımı %64 -%80 olarak tahmin edilmiştir.

Benazepril

Oral benazepril HCl dozunun en az % 37'si emilir. Daha sonra bu ön-ilaç hızla, farmakolojik bakımdan aktif metaboliti olan benazeprilata dönüşür. İlacın aç karnına alınmasından sonra plazmadaki benazepril ve benazeprilat konsantrasyonları, sırasıyla 0.5 ve 1-1.5 saatte doruk değerlere ulaşır.

Dağılım:

Amlodipin

Doruk plazma seviyelerine doz sonrası 6 ila 12 saatte erişilir. Dağılım hacmi yaklaşık 20 L/kg'dır. Amlodipinin pKa'sı 8.6'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı in vitro koşullarda yaklaşık olarak %98'dir.

Benazepril

Benazepril ve benazeprilatın %95 kadarı, başlıca albümin olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Benazeprilatın kararlı durum dağılım hacmi, yaklaşık 9 litredir.

Biyotransformasyon:

Amlodipin

Plazma eliminasyon yarı ömrü 35'den 50 saate değişir. Kararlı-durum plazma seviyelerine 7- 8 ardışık günden sonra erişilir. Amlodipin büyük ölçüde inaktif metabolitlerine metabolize edilir.

Benazepril

Benazepril, yaygın şekilde metabolize edilir ve başlıca metaboliti benazeprilattır. Diğer iki metaboliti ise, benazepril ve benazeprilatın açıl glukuronid konjugasyon ürünleridir.

Eliminasyon:

Amlodipin

Yaklaşık %10'u değişmemiş amlodipin formunda olmak üzere uygulanan dozun yaklaşık olarak %60'ı idrarla atılır.

Benazepril

Benazepril, başlıca biyotransformasyon yoluyla olmak üzere dozdan 4 saat sonra plazmadan tamamen uzaklaştırılır. Benazeprilatın bifazik bir eliminasyonu vardır ve başlangıçtaki yarılanma ömrü yaklaşık 3, terminal yarılanma ömrü yaklaşık 22 saat kadardır. Terminal eliminasyon fazı (24. saatten sonrası) benazeprilatın anjiotensin-dönüştürücü enzime güçlü bir şekilde bağlanmış olduğu izlenimini vermektedir. Benazeprilat vücuttan böbrekler ve safra yoluyla uzaklaştırılır; böbrek fonksiyonu normal olanlarda birinci yol daha baskındır. Benazepril HCl oral dozunun %1 den azı benazepril ve % 20 kadarı da benazeprilat olarak idrara çıkar.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Amlodipin

Amlodipin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Benazepril

Doz yanıt ilişkisi doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Amoldipin

Üreme toksisitesi:

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 amlodipine 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.

Benazepril

Erkek ve dişi sıçanlarda günde 500 mg/kg'a kadar çıkabilen dozlarda benazepril kullanıldığında üreme performansı üzerinde advers etki görülmemiştir.

10 mg/kg'a kadar olan dozlarda, tavşanlarda teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda peri- ve postnatal periyod esnasında dişilerde ve yavruda tedavi ile ilgili etkiler kaydedilmemiştir. Benazepril ile günde, 150 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen farelerde, 500 mg/kg'a kadar dozla tedavi edilen sıçanlarda ve 5 mg/kg'a kadar dozlarla tedavi edilen tavşanlarda embriyotoksik, fetotoksik veya teratojenik etkileri görülmemiştir.

In vivo ve *in vitro* test serilerinde mutajenik potansiyel gözlenmemiştir.

Benazepril, sıçanlara veya farelere günde 150 mg/kg'a kadar dozlarda (insanlara önerilen günlük maksimum dozun 250 katı) verildiğinde tümör oluşturuca bir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz USNF
Krospovidon USNF
Povidon USP
Kolloidal Silikon Dioksit USNF
Magnezyum stearat
FD&C mavi 1 NF
FD&C kırmızı 3 NF
FD&C sarı 5 NF
Sodyum lauril sülfat
Titanyum dioksit
Jelatin

6.2. Geçimsizlikleri

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden uzakta saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister Ambalaj:

Desikantlı soğuk form –Alüminyum Bas Çıkar Blister Ambalaj.

28 veya 84 Kapsül içeren blister 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AUROBİNDİ İlaç San. ve Ltd. Şti.

Eğitim Mah. Poyraz Sok. Sadıkoğlu Plaza 5 No:27 Kadıköy/İSTANBUL, Türkiye

8. RUHSAT NUMARASI

2014/487

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ