

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMLOFULL 5 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir efervesan tablette 5 mg S-amlodipine eşdeğer miktarda 6,93 mg S-amlodipin besilat bulunur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 21,00 mg

Sodyum hidrojen karbonat 292,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Beyaz renkli, iki tarafı düz, silindirik efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel Hipertansiyon:

Kan basıncını kontrol altına almada tek başına ya da diğer antihipertansiflerle kombine olarak kullanılabilir.

Koroner Arter Hastalığı:

Koroner damarlarda daralmaya bağlı gelişen angina ataklarının önlenmesinde endikedir.

Vazospastik ya da Prizmental Angina:

Koroner damarlarda vazospazmaya bağlı gelişen angina ataklarının önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon: Başlangıç dozu günde bir defa 1,25- 2,5 mg'dır, maksimum doz günde bir defa 5 mg'dır.

Angina: Genel doz 2,5-5 mg'dır. Yaşlılarda veya karaciğer yetmezliği olanlarda daha düşük dozlar uygulanabilir (1,25-2,5 mg).

Tiyazid grubu diüretikleri, beta blokörler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile kombine kullanıldığında doz ayarlaması gerekmez.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

AMLOFULL bir bardak suda eritilerek içilmelidir.

AMLOFULL her gün aynı saatte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olanlarda plazma düzeylerinde bir farklılık görülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda amlodipin için doz ayarlamasına gerek yoktur. Amlodipin diyaliz ile atılmaz.

Karaciğer yetmezliği:

Amlodipin karaciğerde yavaş olarak metabolize edildiğinden karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda yarı ömrü uzayacağından dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda AMLOFULL kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı ya da genç hastalara benzer dozlarda amlodipin uygulandığında her iki yaş grubundan hastaların ilacı eşit düzeyde iyi tolere ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle normal doz rejiminin uygulanması önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AMLOFULL, aşağıdaki hasta veya durumlarda kullanılmamalıdır:

- Amlodipin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen duyarlılığı olanlarda

- Kardiyojenik şok ve stabil olmayan angina

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Amlodipinin vazodilatör etkisinin başlaması aşamalıdır. Bu sebeple oral kullanımından sonra nadir olarak akut hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Amlodipin, özellikle ciddi aort stenozu ve/veya hipertropik kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda diğer periferik vazodilatörlerde olduğu gibi dikkatli kullanılmalıdır.

Amlodipin bir beta blokör değildir. Bu sebeple beta blokörlerin kullanımının birden kesilmesi durumunda ortaya çıkabilecek tehlikelere karşı hiçbir koruma sağlamaz. Böyle bir kesilme durumunda beta blokör dozu aşamalı olarak azaltılmalıdır.

Hamile kadınlarda, laktasyon dönemindeki hastalarda ve çocuklarda yeterli araştırmalar yapılmamıştır. Bu kişilerde zorunlu olmadıkça kullanılması önerilmez.

Refleks taşikardi görülebilir.

Tedaviye başlandıktan sonra 2-3 hafta içerisinde periferik ödem görülme sıklığı fazladır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipin yarı ömrü uzamıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalar dikkatli tedavi edilmelidir. Etiyolojisi iskemik olmayan ağır kalp yetmezlikli hastalarda (NYHA III ve IV) yürütülen uzun süreli, plasebo kontrollü çalışmada (PRAISE-2) amlodipin kullanımı pulmoner ödem insidansında artışla ilişkili bulunmuş fakat kalp yetmezliğinin şiddetlenmesi insidansında plaseboya kıyasla anlamlı derecede bir fark görülmemiştir.

Miyokard infarktüsü (MI) sırasında veya MI geçirildikten sonra bir ay içerisinde tek başına amlodipin kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır.

Hipertansif krizde amlodipinin etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Sodyum uyarısı

AMLOFULL her dozunda 3,835 mmol (88,216 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amlodipinin, tiazid diüretikler, alfa blokerler, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dilaltı nitrogliserin, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte kullanımında etkileşme gözlenmemiştir.

Amlodipinin digoksin veya simetidin ile kombine kullanımına ait herhangi bir etkileşim durumu da bildirilmemiştir.

İnsan plazması ile yapılan çalışmalara ait in vitro veriler, amlodipinin test edilen ilaçların (digoksin, fenitoin, varfarin veya indometazin) proteine bağlanmaları üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı gönüllü erkeklerde amlodipinin varfarin ile birlikte verilmesi, varfarinin protrombin zamanı üzerine etkisini anlamlı olarak değiştirmemiştir.

Azol antifungaller (itrakonazol, ketokonazol, flukonazol), eritromisin ve diğer sitokrom P450 izoenzim 3A4 inhibitörleri amlodipin metabolizmasını inhibe edebilir.

Sildenafilin kan basıncını düşürücü etkisi amlodipin kullanımıyla artabilir.

Rifampin (ve diğer potansiyel enzim indükleyiciler) amlodipin metabolizmasını artırır.

Kalsiyum ise kalsiyum kanal blokörlerinin hipotansif etkisini azaltabilir.

Etanol/Bitki/Nutrasötiklerle Etkileşim: Sarı Kantaron otu (*Hypericum perforatum*), amlodipin seviyelerini düşürebilir. Greyfurt suyu amlodipin seviyelerini orta derecede artırabilir. Amlodipin, siklosporin düzeylerini yükseltebilir. Amlodipin, estrojenik etkili dong quai, hipertansiyonu artırabilen efedra, yohimbe ve ginseng, antihipertansif etkiyi artırabilen sarımsak ile birlikte kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamaları önerilir.

Gebelik dönemi

Amlodipinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

AMLOFULL Efervesan Tablet gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Amlodipin besilatin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Amlodipinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin ya da AMLOFULL Efervesan Tablet tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve AMLOFULL Efervesan Tablet tedavisinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Yüksek kan basıncının tedavi edilmesi için kullanılan diğer ilaçların (antihipertansif ilaçlar) çoğunda olduğu gibi nadiren sersemliğe neden olabilir ve konsantrasyon kabiliyetini bozabilir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar sırasında amlodipin tedavisiyle ilişkili 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 ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak görülen istenmeyen etkiler:

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok seyrek: Lökopeni, trombositopeni

İmmün sistem bozuklukları:

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar

Endokrin bozukluklar

Yaygın olmayan: Jinekomasti, pankreatit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hiperglisemi

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali

Yaygın olmayan: Periferik nöropati, senkop

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Görmede bulanıklık

Kardiyak bozukluklar

Çok yaygın: Periferik ödem

Yaygın: Çarpıntı

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Yüzde kızarma, vaskülit

Solunum sistemi bozuklukları

Yaygın: Pulmoner ödem, dispne

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, gingival hiperplazi

Yaygın olmayan: Barsak hareketlerinde değişiklik, dispepsi, ağız kuruluğu, diş eti hiperplazisi

Hepato-biliyer bozukluklar

Çok seyrek: Hepatit, sarılık ve karaciğer enzim yükselmeleri

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Döküntü, kızarıklık

Kas iskelet sistemi bozuklukları

Yaygın: Kas krampları, yorgunluk

Yaygın olmayan: Artralji, sırt ağrısı, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Sık sık idrara çıkma

Üreme sistemi bozuklukları

Yaygın: İktidarsızlık

Genel bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, ödem

Yaygın olmayan: Asteni, kilo kaybı, kırıklık, duygusal değişiklikler, terlemede artış

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 ve tedavisi

Amlodipinin doz aşımına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak eldeki veriler, aşırı periferik vazodilatasyon ve buna bağlı olarak gelişen uzun süreli hipotansiyon ve bradikardi oluşabileceğini göstermektedir.

Tedavi:

Böyle bir durumda kalp ve solunum fonksiyonlarının izlenmesi, alt ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşan sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin izlenmesi gerekir. Amlodipin proteine yüksek oranda bağlanacağı için diyaliz yararlı olmayabilir. Bazı durumlarda midenin yıkanması yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dihidropiridin Türevleri

ATC Kodu: C08CA

Amlodipin uzun etki süreli, dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Amlodipin damar düz kas membranındaki hem voltaja bağımlı, hem de frekansa bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Böylece düz kas hücrelerine kalsiyum girişini önler; bu da periferik vasküler sistemde vazodilatasyona yol açar. Dilatasyon özellikle arteriyollerde belirgindir. Sonuçta total periferik direnç dolayısıyla kalbin karşı karşıya kaldığı yük ve oksijen tüketimi azalır. Vazodilatör etki ile genişleyen koroner damarlar, iskemik miyokardın kanlanmasını artırır. Amlodipin total periferik direnci düşürerek, kalbin iş yükünü azaltır ve miyokardın oksijen tüketimini düşürür. Bu özelliklerinden dolayı hipertansiyonda, stabil ve Prinzmetal anjiniada yararlı etkiler oluşturmaktadır.

Rasemik karışım olarak, amlodipin (*R*)- ve (*S*)-amlodipin izomerlerini içerir, fakat sadece (*S*)-amlodipin terapötik etkiye sahiptir; (*R*)-amlodipin 1000-kat daha az etkindir. Bu nedenle antihipertansif ve antianjinal etkilerinden (*S*)-amlodipin sorumludur, (*R*)-amlodipinin ise istenmeyen etkilere yol açtığı düşünülmektedir. 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada (*R*)-amlodipinin konsantrasyona bağımlı olarak kinin aracılı mekanizmalarla nitrik oksit (NO) salıverildiği, (*S*)-amlodipinin ise NO salıverilmesine neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle konvansiyonel amlodipin formülasyonunun yarısını oluşturan (*R*)-amlodipinin NO aracılı venodilasyona yol açtığı ve ilaç ile ilişkili advers etkilerden (periferik ödeme, deride eritem ve yüz kızarması) sorumlu olduğu düşünülmektedir. (*S*)-amlodipin ve amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ve güvenlik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda 2,5 mg (*S*)-

amlodipinin 5 mg amlodipin ile (S)-amlodipin Emilimi ve eliminasyonu açısından biyoeşdeğer olduğu, kan basıncını kontrol etmede iki formülasyon arasında anlamlı ölçüde fark olmadığı ve her iki formülasyonun da iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Amlodipin besilat antihipertansif bir ilaç olup metanolde kolayca, etanolde kısmen, suda ve 2-propanol'de az çözünen beyaz, beyazımsı kristal tozudur.

Emilim:

Amlodipin oral uygulamayı takiben yavaş bir şekilde ve tam olarak emilir, 6-12 saatte maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Kararlı durum konsantrasyonlarına 7 - 8 günde ulaşılır.

Dağılım:

Amlodipinin dağılım hacmi 21 L/kg'dır ve plazma proteinlerine % 93-98 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Oral biyoyararlanımı % 60 - 65'dir. Yiyecekler amlodipinin sistemik biyoyararlanımını değiştirmez. Karaciğerde ileri derecede ve yavaş olarak metabolize edilir ve inaktif metabolitlerine dönüşür. Biyotransformasyonun başlangıcında dihidropiridin oksidasyonu gerçekleşir, ikinci aşamada 2-aminoetil yan zincirinin oksidatif deaminasyonu izler.

Eliminasyon:

İlacın %10'u ve metabolitlerinin %60'ı idrarla, % 20 - 25'i dışkı ile atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 35 - 40 saattir. Karaciğer sirozlu hastalarda ve yaşlılarda amlodipinin eliminasyonu anlamlı biçimde azalır, bazı durumlarda birikme olabilir, eliminasyon yarılanma ömrü uzar ve eğri altı alan (EAA) artar. Böbrek yetmezliği olanlarda amlodipinin farmakokinetik profilindeki değişim anlamlı değildir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Amlodipinin uygulanan oral dozlarıyla maksimum plazma konsantrasyonları (Cmaks) ve EAA 0-72 arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmaktadır ve farmakokinetik profili doğrusaldır. Amlodipinin farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri, günde bir defa kullanım için potansiyel olarak uygun olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet:

Maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı yaşlı ve daha genç hastalarda aynıdır. Yaşlı hastalarda klerens azalma eğilimi göstermiş ve bu durum EAA'da ve terminal eliminasyon yarı ömründe artışla sonuçlanmıştır. Bununla birlikte yaşlı hastalar için önerilen doz aynıdır, fakat doz artırımlarında dikkatli olunmalıdır. Konjestif kalp yetmezliği olanlarda EAA ve eliminasyon yarı ömründe saptanan artış çalışılan hastaların yaş grupları için beklenen değerlerde olduğu belirtilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Amlodipin plazma konsantrasyonlarında değişim böbrek yetmezliğinin derecesiyle ilişkili değildir. Bu hastalara doz ayarlaması gerekli değildir. Amlodipin diyaliz ile atılmaz.

Karaciğer yetmezliği:

Tüm kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunda amlodipinin yarı ömrü uzar. Bu popülasyona ilişkin henüz bir doz önerisi bulunmamakla birlikte dikkatle kullanılmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Sıçanlarda yapılan hayvan üreme çalışmalarında yüksek dozlarda doğumda gecikme, doğum sırasında zorlanma, fetus ve yavru sağ kalımında azalma gözlenmiştir.

Preklinik çalışmalarda (S)-amlodipin ve amlodipinin disolüsyon profilleri, in vitro toksisiteleri, farmakokinetikleri ve hayvanlarda kan basıncını düşürücü etkileri açısından farklı olmadığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Polietilenglikol (Peg 6000)

Polivinilpirolidon (PVPK 30)

Sukraloz (E955)

Böğürtlen aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 efervesan tablet Alü/Alü blister ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0850 201 23 23

Faks: 0212 482 24 78

e-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

237/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ