

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMLİPİN 10 mg/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Amlodipin besilat 13,86 mg (10 mg Amlodipin'e eşdeğer)

Lisinopril dihidrat 10,88 mg (10 mg Lisinopril'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 129,00 mg

Ponceau 4R (E124) 0,3531 mg

Gün batımı sarısı FCF (E110) 0,2541 mg

Tartrazin (E102) 0,1672 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Kırmızı-kiremit kırmızısı renkli, bir yüzü çentikli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AMLİPİN, erişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Yüksek kan basıncı tedavisinde AMLİPİN 10 mg/10 mg film kaplı tablet ile aynı doz seviyelerinde eş zamanlı olarak amlodipin ve lisinopril kullanılıp yeterli kan basıncı kontrolü sağlanan erişkin hastalarda ikame tedavi olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde 1 kez 1 AMLİPİN 10 mg/10 mg film kaplı tablet'tir. Günlük maksimum doz 1 tablettir.

Günde tek doz alınan diğer ilaçlar gibi AMLİPİN de her gün yaklaşık aynı saatte alınmalıdır.

Genel olarak sabit doz kombinasyon preparatları, başlangıç tedavisi için uygun değildir.

AMLİPİN 10 mg/10 mg film kaplı tablet kullanımı sadece, uygun idame dozu amlodipin için 10 mg ve lisinopril için 10 mg'a titre edilmiş hastalar için uygundur.

Eğer AMLİPİN için doz ayarlaması gerekirse, AMLİPİN'in içeriğindeki her bir bileşen için (amlodipin ve lisinopril) doz titrasyonunun yapılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir. Amlodipin ve lisinopril kombinasyonunun emilimi yemeklerden etkilenmez, bu nedenle AMLİPİN yemeklerden önce, yemek sırasında veya yemeklerden sonra kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda her bir hastaya uygun başlangıç ve idame dozunu bulmak için, amlodipin ve lisinoprilin serbest kombinasyonu kullanılarak doz titrasyonu yapılmalıdır.

AMLİPİN ile tedavi sırasında hastaların böbrek fonksiyonları, serum potasyum ve sodyum düzeyleri takip edilmelidir. Hastaların böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gözlemlendiğinde AMLİPİN tedavisi sonlandırılmalıdır ve hasta için uygun olan tedaviye geçilmelidir.

Amlodipin diyalize edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz önerileri belirlenmemiştir; bu nedenle bu hastalar için doz seçimi yapılırken dikkatli olunmalıdır ve tedaviye doz aralığının en düşük dozu ile başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda her bir hastaya uygun başlangıç ve idame dozunu bulmak için, amlodipin ve lisinoprilin serbest kombinasyonu kullanılarak doz titrasyonu yapılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde amlodipin farmakokinetiği çalışılmamıştır. Amlodipin kullanımına en düşük doz ile başlanmalıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş yavaş doz artırılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda lisinopril ve amlodipin kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

AMLİPİN tedavisi, 65 yaşından büyük olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Yapılan klinik çalışmalarda amlodipin veya lisinoprilin etkinlik veya güvenilirlik profilinde yaş ile ilişkili bir değişiklik gözlenmemiştir. Yaşlı hastalar için uygun olan idame dozunu bulmak için, amlodipin ve lisinoprilin serbest kombinasyonu kullanılarak doz titrasyonu yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Amlodipin ile ilişkili

- Amlodipin ya da herhangi bir dihidropiridin türevine aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda,
- Şok (kardiyojenik şok dahil) durumunda,
- Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (örn; yüksek dereceli aortik stenoz) olan hastalarda,
- Akut miyokard enfarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği olan hastalarda.

Lisinopril ile ilişkili

- Lisinopril ya da herhangi bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüne aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Daha önceden aldığı ADE inhibitör tedavisi sırasında anjiyoödem gözlenen hastalarda,
- Kalıtsal ya da idiopatik anjiyoödemli olan hastalarda,
- Gebelikte (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6)

Amlodipin ve lisinopril kombinasyonu ile ilişkili

AMLİPİN'in her bir bileşeni için yukarıda verilen kontrendikasyonlar, sabit bir doz kombinasyonu olan AMLİPİN için de geçerlidir.

AMLİPİN aynı zamanda Bölüm 6.1'de verilen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıda AMLİPİN'in içeriğindeki her bir bileşen için ayrıntılı bir şekilde yer alan uyarılar, serbest bir kombinasyon olan AMLİPİN için de göz önünde bulundurulmalıdır.

Amlodipin

Amlodipinin hipertansif krizlerdeki etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

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)

Amlodipinin de dahil olduğu kalsiyum kanal blokerleri; ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve ölüm riskinde artışa yol açabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzar ve EAA değeri daha yüksektir. Bu hastalarda dozaj önerileri oluşturulmamıştır. Amlodipin için tedaviye doz aralığının en düşük dozu ile başlanmalıdır ve hem tedavi başlangıcında hem de doz arttırılacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz titrasyonu yavaş yavaş yapılmalıdır ve hastaların dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerekir.

Yaşlı hastalarda kullanım

Yaşlı hastalarda doz arttırımı dikkatli yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliğinde kullanım

Bu hastalarda amlodipin normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler böbrek yetmezliğinin derecesiyle korele değildir. Amlodipin diyalize edilemez.

Lisinopril

Semptomatik hipotansiyon

Semptomatik hipotansiyon, komplike olmayan hipertansif hastalarda nadiren görülür. Lisinopril

alan hipertansif hastalarda, hipotansiyon daha çok hacim azalması olan (örn; diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusma) ya da şiddetli renin bağımlı hipertansiyonu olan hastalarda meydana gelmektedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8). Renal yetmezliği olan veya olmayan, kalp yetmezliği hastalarında, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu durum, yüksek dozda " kıvrım " diüretikleri kullanımında, hiponatremide veya fonksiyonel renal bozukluklarda olduğu gibi, en çok şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda meydana gelmektedir. Artmış semptomatik hipotansiyon riskine sahip hastalarda tedavinin başlatılması ve doz ayarlaması yakın tıbbi gözetim altında yapılmalıdır. Aynı durum aşırı kan basıncı düşüşünün miyokard enfarktüsüne veya serebrovasküler zararlara yol açabileceği, iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar içinde geçerlidir.

Eğer hipotansiyon meydana gelirse, hasta supin pozisyonuna getirilmelidir ve eğer gerekirse fizyolojik salin infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif yanıt, daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir, ki hacim arttırımından sonra, kan basıncının yükselmesi ile birlikte takip eden dozlar genelde hiçbir zorlukla karşılaşılmadan verilebilir.

Normal veya düşük kan basıncına sahip kalp yetmezliği olan bazı hastalarda, lisinopril ile bağı olarak sistemik kan basıncında ek bir düşme meydana gelebilir. Bu etki beklenen bir etkidir ve genelde tedaviyi bırakmayı gerektirmez. Eğer hipotansiyon semptomatik olursa lisinopril dozunun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir.

Akut miyokard enfarktüsünde hipotansiyon

Bir vazodilatör ile tedavi sonrasında ciddi hemodinamik bozulma riski altındaki akut miyokard enfarktüslü hastalarda lisinopril ile tedaviye başlanmamalıdır. Bu hastalar, sistolik kan basıncı 100 mm Hg veya daha altında olan veya kardiyojenik şoktaki hastalardır. Enfarktüs sonrası ilk 3 günde sistolik kan basıncı 120 mm Hg veya daha altında ise doz azaltılmalıdır. Eğer sistolik kan basıncı 100 mm Hg veya daha altında ise lisinopril idame dozu 5 mg'a veya geçici olarak 2.5 mg'a azaltılmalıdır. Eğer hipotansiyon ısrarla devam ederse (sistolik kan basıncı bir saatten fazla 90 mm Hg'nin altında) lisinopril tedavisine son verilmelidir.

Aort ve mitral kapak stenozu/hipertrofik kardiyomiyopati

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, mitral kapak stenozu ve aort stenozu veya hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu olan hastalara lisinopril dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Renal fonksiyon bozukluğu

Renal yetmezlik durumunda (kreatinin klerens <80 ml/dak) lisinopril başlangıç dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır ve sonrasında hastanın tedavi yanıtı izlenmelidir. Bu hastalarda potasyum ve kreatinin rutin olarak takibi, normal tıbbi uygulamanın bir parçasıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedavinin başlatılmasını takiben oluşan hipotansiyon, renal fonksiyonların daha fazla bozulmasına neden olabilir. Bu gibi durumlarda genellikle reversibl olan akut renal yetmezlik bildirilmiştir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bilateral renal arter stenozu veya tek böbreği olup renal arter stenozu olan hastalarda, genellikle tedavinin bırakılmasının ardından eski değerine dönen serum kreatinin ve üre yükselmeleri gözlenmiştir. Bu, özellikle renal yetmezliği olan hastalarda muhtemeldir. Eğer aynı zamanda renovasküler hipertansiyon da varsa, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski daha da artar. Bu hastalarda, tedavi düşük doz ve dikkatli doz titrasyonu ile çok yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır.

Daha önceden, bir renal vasküler hastalık gözlenmeyen bazı hipertansif hastalarda, özellikle lisinopril ile birlikte bir diüretik verildiğinde, serum kreatinin ve kan üresinde genellikle minör ve geçici artış gözlenmiştir. Bu durum daha önceden renal bozukluk gözlenmiş hastalarda daha fazla meydana gelmektedir. Diüretigin ve/veya lisinoprilin dozunun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir.

Akut miyokard enfarktüsünde, 177 mikromol/litreyi aşan serum kreatinin konsantrasyonu ve/veya 500 mg/24 saati aşan proteinüri ile tanımlanan renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda lisinopril ile tedaviye başlanmamalıdır. Eğer lisinopril ile tedavi sırasında renal fonksiyon bozukluğu gelişirse (265 mikromol/litreyi aşan veya tedavi öncesi değerinin iki katına çıkan serum kreatinin konsantrasyonu) lisinopril ile tedavi sonlandırılması düşünülmelidir.

Hipersensitivite/Anjiödem

Lisinoprilin de dahil olduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, nadiren yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larinkste anjiödem bildirilmiştir. Bu gibi durumlar tedavinin herhangi bir anında meydana gelebilir. Bu gibi durumlar meydana geldiğinde lisinopril tedavisi hemen sonlandırılmalı, uygun tedavi başlatılmalı ve hasta semptomlar tamamen ortadan kalkana kadar izlenmelidir. Solunum distressi olmadan sadece dilin şişmesinin gözleendiği

durumlarda bile, antihistaminikler ve kortikosteroidler ile yeterli tedavi sağlanamayabileceğinden hastaların uzun süre izlenmesi gerekebilir.

Çok nadir olarak, laringeal ödem veya dil ödemi ile ilişkili anjiyoödem bağlı ölümler bildirilmiştir. Dil, glottis ve larinks tutulumu olan hastalarda, özellikle solunum yolu cerrahisi öyküsü ile birlikte solunum yolu obstrüksiyonu gözlenmesi muhtemeldir. Bu gibi durumlarda acilen tedavi uygulanmalıdır. Bu tedavi, adrenalin uygulanmasını ve/veya hastanın solunum yollarının açık tutulmasını içerebilir. Hasta semptomlarında tam iyileşme oluşana ve iyileşmenin devamlılığı sağlanana kadar yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

ADE inhibitörleri siyah olmayanlara kıyasla siyah insanlarda daha yüksek oranda anjiyoödem gözlenmesine neden olur.

ADE inhibitörleri ile tedavi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalarda, ADE inhibitörleri kullanımı sırasında anjiyoödem oluşma riski artabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hemodiyaliz hastalarındaki anafilaktoid reaksiyonlar

Yüksek akış membranı (örn; AN 69) ile diyaliz edilen ve aynı anda ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda farklı tür diyaliz membranı veya farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanılması düşünülmelidir.

Düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

Nadiren, dekstran sülfat ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar her aferezden önce ADE inhibitörü tedavisinin geçici olarak durdurulması ile önlenmiştir.

Desensitizasyon

Desensitizasyon tedavisi sırasında (örn; himenoptera zehiri) ADE inhibitörü kullanan hastalar anafilaktoid reaksiyonlar geçirmiştir. Bu hastalarda, ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar önlenmiş ancak kazara tekrar denendiğinde yeniden ortaya çıkmıştır.

Karaciğer yetmezliği

ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık ile başlayan, fulminan hepatik nekroza ilerleyen ve ölüm (bazen) ile sonuçlanan bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. Lisinopril alırken sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme

gözlenen hastalarda lisinopril kullanımı sonlandırılmalı ve uygun tıbbi takip başlatılmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz

ADE inhibitörü alan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Renal fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonu olmayan hastalarda nötropeni nadiren oluşur. Nötropeni ve agranülositoz ADE inhibitörü kullanımının sonlandırılmasının ardından geri dönüşümlüdür.

Lisinopril, kollajen vasküler hastalığı olan, immünosüpresan, allopürinol veya prokainamid ile tedavi olan veya komplikasyon yaratan bu faktörlerin bir arada bulunduğu hastalarda, özellikle de önceden renal fonksiyon bozukluğu varsa, çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında ciddi enfeksiyonlar gelişmiş, bazı durumlarda yoğun antibiyotik tedavisine yanıt alınamamıştır. Bu hastalarda eğer lisinopril kullanılacaksa, beyaz kan hücre sayımının periyodik takibi yapılmalı ve hasta herhangi bir enfeksiyon şüphesi (örn. boğaz ağrısı, ateş) durumunda bildirimde bulunması konusunda bilgilendirilmelidir.

İrk

ADE inhibitörleri siyah hastalarda, siyah olmayan hastalarda olduğundan daha yüksek oranda anjiyoödem gelişimine neden olmaktadır.

Diğer ADE inhibitörleriyle de olduğu gibi, lisinopril kan basıncını düşürmede siyah insanlarda, siyah olmayan insanlarda olduğundan daha az etkili olabilir, bu da büyük olasılıkla hipertansif olan siyahi popülasyonda düşük renin seviyelerinin daha sık görülmesine bağlıdır.

Öksürük

ADE inhibitörlerini kullanan hastalarda öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak, öksürük prodüktif değildir, inatçıdır ve tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmaktadır. ADE inhibitörü sebebiyle oluşan öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısının bir parçası olarak düşünülmelidir.

Cerrahi/Anestezi

Majör cerrahi operasyona giren veya anestezi için hipotansiyona neden olan ajanlar alan hastalarda, lisinopril kompensatuar renin salınımına sekonder olarak, anjiotensin II oluşumunu durdurabilir. Eğer hipotansiyon oluşursa ve hipotansiyonun bu mekanizma ile meydana geldiği kararlaştırılırsa, bu durum hacim arttırımı ile düzeltilebilir.

Hiperkalemi

Lisinoprilin de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum seviyesinde yükselme görölmüştür. Böbrek yetmezliği, diabetes mellitus varlığı ya da potasyum tutucu diüretikleri, potasyum ilaveleri veya normal tuz yerine potasyum içeren tuz ikamelerinin aynı anda kullanımı ya da serum potasyumu artırma özelliği olan diğer ilaçların (örn; heparin) kullanımı hiperkalemi gelişmesine sebep olabilecek risk faktörleridir. Eğer yukarıda belirtilen ajanların beraber kullanılması uygun bulunduyorsa, serum potasyumunun düzenli takibi önerilmektedir. (Bkz. Bölüm 4.5)

Diyabetik hastalar

Oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavinin ilk ayında kan şekerinin düzeyi yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lityum

Lityum ve lisinoprilin kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hamilelik ve laktasyon

ADE inhibitörleri hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. ADE inhibitörleri ile devam eden tedavinin zorunlu olduğu kabul edilmedikçe, hamile kalmayı planlayan hastaların, hamilelik döneminde kullanımının güvenilir olduğu kanıtlanmış, alternatif bir antihipertansif tedavi ile değiştirilmesi gerekmektedir. Hamilelik tanısı koyulduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavinin hemen sonlandırılması ve uygun alternatif bir tedavinin başlatılması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.6).

Laktasyon döneminde lisinopril kullanımı önerilmemektedir.

AMLİPİN her dozunda 129,00 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

AMLİPİN her dozunda 0,3531 mg ponceau 4R içerir. Ponceau 4R alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

AMLİPİN her dozunda 0,2541 mg gün batımı sarısı içerir. Gün batımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

AMLİPİN her dozunda 0,1672 mg tartrazin içerir. Tartrazin alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amlodipin

Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi

CYP3A4 inhibitörleri:

Çok güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn; proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil ya da diltiazem) ile eş zamanlı olarak amlodipin kullanımı, amlodipin plazma konsantrasyonlarını anlamlı derecede yükseltebilir. Bu farmakokinetik varyasyonların kliniğe yansımaları yaşlı hastalarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle, tıbbi gözetim ve doz ayarlaması gerekebilir.

CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

Amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte 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 blokerlerinin 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 farmakokinetiklerini 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.

Lisinopril

Antihipertansif ajanlar

Diüretikler:

AMLİPİN alan bir hastanın, tedavisine bir diüretik eklendiği zaman, antihipertansif etki genellikle aditif özellik gösterir.

Diüretiklerle tedavi edilmekte olanlarda ve özellikle diüretik tedavisine yeni başlamış hastalara lisinopril verilmesi durumunda aşırı kan basıncı düşüşü gözlenebilir. Lisinopril tedavisine başlamadan önce diüretiklerin kullanımı sonlandırılırsa, semptomatik hipotansiyon olasılığı minimize edilebilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.2).

Potasyum ilaveleri, potasyum tutucu diüretikler, veya potasyum içeren tuz ikameleri:

Klinik çalışmalarda serum potasyum seviyesi genellikle normal sınırlarda kalmasına rağmen bazı hastalarda hiperkalemi gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği, diabetes mellitus varlığı ve potasyum tutucu diüretikler (örn; spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi kullanımı hiperkalemi gelişimi için risk faktörüdür. Potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum ilavelerinin veya potasyum içeren tuz ikamesinin kullanımı özellikle renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda serum potasyum seviyelerinde ciddi artışa sebep olabilmektedir. Eğer lisinopril potasyum kaybettiren diüretikler ile birlikte kullanılırsa, diüretik kaynaklı hipokalemi düzeltilebilir.

Lityum:

Lityumun ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitesinde geri döndürülebilir artış bildirilmiştir. Tiazid diüretiklerinin birlikte kullanımı lityum toksisitesi riskinin artmasına ve ADE inhibitörleri ile artmış olan lityum toksisite riskinin daha da ilerlemesine sebep olabilmektedir. Lisinoprilin lityum ile kullanımı önerilmemektedir, ancak eğer kombinasyonun kullanımı mutlaka gerekliyse, serum lityum seviyeleri yakından takip

edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), asetilsalisilik asit ≥ 3 g/gün dahil: NSAİİ'lerin kronik olarak uygulanması ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

NSAİİ'ler ve ADE inhibitörleri serum potasyum seviyesinde artış üzerine aditif etki gösterir ve bu da böbrek fonksiyonlarında bozulmaya sebep olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür. Özellikle yaşlılar ve dehidrate hastalar gibi böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda, nadiren akut böbrek yetmezliği gözlenebilir.

Altın:

ADE inhibitör tedavisi gören hastalara altın (örn; sodyum orotiyomalat) enjekte edilebilir, sonrasında sıklıkla nitritoid reaksiyonlar (ateş basması, bulantı, baş dönmesi ve hipotansiyonu içeren ve şiddetli olabilen vazodilatasyon semptomları) bildirilmiştir.

Diğer antihipertansif ajanlar:

Bu ajanların lisinopril ile birlikte kullanımı, lisinoprilin hipotansif etkisini arttırabilir. Lisinoprilin gliseril nitrat ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörler ile birlikte kullanımı kan basıncını çok fazla düşürebilir.

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler:

Bazı anestezik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile birlikte kullanılması kan basıncının daha da düşmesine neden olabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sempatomitikler:

Sempatomitikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Antidiyabetik ajanlar:

Epidemiyolojik çalışmalarda, ADE inhibitörleri ve antidiyabetik ajanların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) birlikte kullanımının hipoglisemi riski ile beraber kan şekerini düşürücü etkide artışa neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu olayın, kombine tedavinin ilk haftalarında ve renal yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkması daha olasıdır.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler, beta-blokerler, nitratlar:

Lisinopril, asetilsalisilik asit (kardiyolojik dozlarda), trombolitikler, beta-blokerler ve/veya nitratlar ile beraber kullanılabilir.

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 1. , 2. ve 3. trimesterde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

AMLİPİN kullanımı gebelikte kontrendikedir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı önerilmez ve uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulanması önerilir.

Gebelik dönemi

Amlodipin ve lisinopril kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yapılmış yeterli kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte her iki etken maddenin gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir (her bir etken madde için spesifik özellikler aşağıda yer almaktadır).

Gebelik tanısı koyulduğunda AMLİPİN tedavisi hemen sonlandırılmalı ve hemen uygun, alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik döneminde AMLİPİN tedavisi başlatılmamalıdır. AMLİPİN tedavisi gerekli görülmediği takdirde, gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif başka bir antihipertansif tedaviye başlamalıdır.

Amlodipin

Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır.

Yapılan hayvan çalışmalarında, amlodipinin yüksek dozları ile üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Amlodipinin gebelik döneminde kullanımı sadece daha güvenli alternatif bir tedavi olmadığında ve hastalığın kendisinin anne ve fetus için daha büyük risk taşıdığı durumlarda

önerilmektedir.

Lisinopril

Gebelikte ADE inhibitörlerini içeren ilaçların kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

ADE inhibitörü ile sürekli tedavi gerekli görülmediği takdirde gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif başka bir antihipertansif tedaviye başlamalıdır. Gebelik tanısı koyulduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen sonlandırılmalı ve eğer uygunsa alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Amlodipin ve lisinopril kombinasyonunun ya da AMLİPİN'in içeriğindeki lisinoprilin laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. **Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çevrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.**

Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme / etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Amlodipin ve lisinopril kombinasyonunun fertilite üzerine etkisi ile ilgili yapılmış yeterli kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır.

Amlodipin

Kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. AMLİPİN'in içeriğindeki amlodipinin fertiliteye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine advers etkiler saptanmıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

Lisinopril

AMLİPİN'in içeriğindeki lisinoprilin üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Amlodipin

Amlodipinin araç ve makine kullanma üzerine az veya orta derece etkisi olabilir. Eğer AMLİPİN alan hastalarda sersemlik, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı olursa, reaksiyon verme yeteneği bozulabilir. Özellikle tedavi başlangıcında olmak üzere dikkatli olunması önerilir.

Lisinopril

Araç veya makine kullanırken zaman zaman baş dönmesi ve yorgunluk gözlenebileceği akılda tutulmalıdır.

AMLİPİN'in içeriğindeki etken maddelerin yukarıda yer alan etkilerine bakıldığında AMLİPİN, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir (özellikle de tedavi başlangıcında).

4.8. İstenmeyen etkiler

Kontrollü bir klinik çalışma sırasında (n=195) gözlenen istenmeyen etkilerin sıklığı, her iki etken maddeyi birlikte alan hastalarda, etken maddeleri monoterapi olarak hastalardan daha yüksek bulunmamıştır. Gözlenen istenmeyen etkiler, daha önceden amlodipin ve/veya lisinopril ile bildirilenler ile uyumlu bulunmuştur. İstenmeyen etkiler genellikle hafif şiddette ve geçici olmuştur ve nadiren tedavinin sonlandırılmasını gerektirmiştir. Amlodipin ve lisinopril kombinasyonu ile en sık gözlenen istenmeyen etkiler baş ağrısı (%8), öksürük (%5) ve baş dönmesi (%3) olmuştur.

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).

Aşağıda yer alan istenmeyen etkiler, birbirinden bağımsız bir şekilde lisinopril ve amlodipin ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Lisinopril ile gözlenen istenmeyen etkiler	Amlodipin ile gözlenen istenmeyen etkiler
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Kemik iliği depresyonu, agranülositoz (Bkz. Bölüm 4.4), lökopeni, nötropeni, trombositopeni, hemolitik anemi, anemi, lenfadenopati	Lökopeni, trombositopeni,

Bağıışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Otoimmün hastalık	Alerjik reaksiyon
Endokrin hastalıklar	Seyrek	Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok seyrek	Hipoglisemi	Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Duygu durum değışiklikleri, uyku bozuklukları	Uykusuzluk, duygu durum dalgalanmaları (anksiyete dahil), depresyon
	Seyrek	Mental konfüzyon	Konfüzyon
	Bilinmiyor	Depresyon	
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş dönmesi, baş ağrısı	Uyku hali, baş dönmesi, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)
	Yaygın olmayan	Vertigo, parestezi, disguzi	Tremor, disguzi, senkop, hipoestezi, parestezi
	Çok seyrek		Hipertoni, periferik nöropati
	Bilinmiyor	Senkop	
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan		Görme bozukluğu (diplopi dahil)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan		Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar	Yaygın		Palpitasyonlar
	Yaygın olmayan	Yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona ikincil olarak miyokard enfarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4), taşikardi, palpitasyonlar	
	Çok seyrek		Miyokard enfarktüsü, aritmiler (bradikardi,

			ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)
Vasküler hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek	Ortostatik hipotansiyon Yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona ikincil olarak serebrovasküler hasar (Bkz. Bölüm 4.4), Raynaud's fenomeni	Ateş basması Hipotansiyon Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek	Öksürük Rinit Bronkospazm, alerjik alveolit/eozinofilik pnömoni, sinüzit	 Dispne, rinit Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek	Diyare, kusma Abdominal ağrı, mide bulantısı, hazımsızlık Ağız kuruluğu Pankreatit, intestinal anjiyoödem	Karın ağrısı, bulantı Kusma, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), ağız kuruluğu Pankreatit, gastrit, diş eti hiperplazisi
Hepato-bilier hastalıklar	Çok seyrek	Hepatik yetmezlik, hepatit, kolestatik sarılık (Bkz. Bölüm 4.4)	Hepatit, sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan Seyrek	Döküntü, kaşıntı Psöriyazis, ürtiker, alopesi, hipersensitivite/ anjiyoödem (yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glottis ve/veya larinkste)	Alopesi, purpura, deride renk değişikliği, terlemede artış, kaşıntı, döküntü, eksanitem

	Çok seyrek	(Bkz. Bölüm 4.4)	Anjiyoödem, eritema multiforma, ürtiker, eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, Quincke ödemi, fotosensitivite
	Bilinmeyen		<u>Toksik Epidermal Nekroliz</u>
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın		Ayak bileği ekleminde şişme
	Yaygın olmayan		Artralji, miyalji, kas krampları, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın	Renal disfonksiyon	
	Yaygın olmayan		Miksiyon bozukluğu, noktüri idrara çıkma sıklığında artma
	Seyrek	Akut renal yetmezlik, üremi	
	Çok seyrek	Oligüri/anüri	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	İmpotans	İmpotans, jinekomasti
	Seyrek	Jinekomasti	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın		Yorgunluk, ödem
	Yaygın olmayan	Yorgunluk, asteni	Göğüs ağrısı, asteni, ağrı, kırıklık hali
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Kan üre artışı, serum kreatinin artışı, hiperkalemi, karaciğer enzimlerinde artış	Kilo artışı/azalması
	Seyrek	Hemoglobin azalması, hematokrit azalması, serum bilirubinde artış, hiponatremi	
	Çok seyrek		Hepatik enzimlerde artış**

* Aşağıda yer alan semptomlardan bir veya birden çoğunu bir arada içerecek semptom kompleksi bildirilmiştir: ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikor (ANA), eritrosit sedimentasyon hızında yükselme (ESR), eozinofili ve lökositoz, döküntü, fotosensitivite veya diğer dermatolojik bulgular

** Genellikle kolestazis ile uyumlu

Amlodipin kullanımı ile istisna olarak ekstrapiramidal sendrom vakaları bildirilmiştir.

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

Amlodipin ve lisinopril kombinasyonu ile insanlarda doz aşımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Amlodipin

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

Semptomlar

Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabileceğini düşündürmektedir. Belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon ile başlayıp, ölümlü sonuçlanan şoka uzanan birkaç vaka da rapor edilmiştir.

Tedavi

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda, kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, 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 2 saat sonrasına kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

Lisinopril

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomlar arasında; hipotansiyon, dolaşımsal şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpitasyon, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürük sayılabilir.

Lisinopril doz aşımının önerilen tedavisi, intravenöz yoldan serum fizyolojik solüsyonunun verilmesidir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Eğer mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolamin de düşünülebilir. Eğer doz aşımı yeni gerçekleşmişse lisinoprili uzaklaştırmak için önlemler (örn; hastayı kusturma, gastrik lavaj, emici madde ve sodyum sülfat uygulaması) alınmalıdır. Lisinopril dolaşımdan hemodiyaliz ile de uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.4.). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi uygulanmalıdır. Vital (yaşamsal) bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli takip edilmelidir.

Amlodipin ve lisinopril kombinasyonu

AMLİPİN ile doz aşımı belirgin hipotansiyon, sirkülatuar şok, elektrolit bozuklukları, renal yetmezlik, hiperventilasyon, taşikardi, palpitasyonlar, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürük ile birlikte aşırı periferik vazodilatasyon ile sonuçlanabilir. Semptomatik tedavi tavsiye edilir (hasta supin pozisyona getirilir, gözlem altında tutulur, gerekirse, kardiyak ve respiratuvar fonksiyonlar desteklenir, kan basıncı, sıvı ve elektrolit dengesi, kreatinin konsantrasyonları iyileştirilmeye çalışılır). Ciddi hipotansiyon durumunda alt ekstremiteler yükseltilmelidir ve intravenöz sıvı uygulaması yeterli yanıt ortaya çıkarmazsa kontrendike olmadığı durumlarda periferik vazopresör ajanların uygulanması üzerine destekleyici tedavi gerekebilir. Kalsiyum glukonatın intravenöz yolla uygulanması, kalsiyum kanal blokajının etkilerini tersine çevirmede yararlı olabilir. Bradikardi atropin uygulanarak düzeltilmelidir. Uygulamaya dirençli bradikardide pacemaker terapisi düşünülmelidir. Amlodipinin absorpsiyonu yavaş olduğundan, bazı durumlarda gastrik lavaj (emez, adsorban ve sodyum sülfat uygulaması) yararlı olabilir. Sağlıklı

gönüllülerde 10 mg amlodipinin uygulanmasından sonra 2 saate kadar aktif kömür kullanımının amlodipinin absorpsiyon hızını azalttığı gösterilir. Amlodipin proteinlere yüksek oranda bağlandığı için diyaliz yararlı olmayacaktır.

Lisinopril sistemik dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Diyaliz sırasında yüksek akışlı poliakrilonitril membranların kullanımından kaçınılması gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri (Lisinopril ve amlodipin)

ATC Kodu: C09BB03

AMLİPİN, etken madde olarak amlodipin ve lisinopril içeren bir sabit doz kombinasyonudur.

Amlodipin

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokeri 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.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz uygulama, 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.

Amlodipin ile metabolik advers etkiler veya plazma lipidlerinde değişiklik meydana gelmemiştir ve bronşiyal astımlı, diyabetli, gutlu hastalarda kullanıma uygundur.

Kalp Krizini Önlemek Üzere Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi 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 şiddette hipertansiyonun başlangıç tedavisinde, ilk sıra ilaçlar olarak amlodipin (kalsiyum kanal blokeri) (2.5-10 mg/gün) ve lisinopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü) (10-40 mg/gün), bir tiazid diüretiği olan klortalidon (12.5-25 mg/gün) ile karşılaştırmak için

yapılmış randomize, çift kör bir morbidite-mortalite çalışmasıdır.

55 yaş veya üzerindeki toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4.9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalarda aşağıdakilerden en az bir ilave koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörü vardı: çalışmaya alınmadan >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), halen sigara içiyor olma durumu (%21.9).

Primer sonlanım noktası, fatal KAH ve fatal olmayan miyokard enfarktüsü bileşimi idi. Primer sonlanım noktasında, amlodipine dayalı tedavi ile klortalidona dayalı terapi arasında anlamlı bir fark yoktu: RR 0.98 %95 GA [0.90-1.07] p=0.65. Ayrıca, tüm nedenlere 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 popülasyon

Predominant olarak sekonder hipertansiyonu olan 6-17 yaşları arasındaki 268 çocuğu içeren bir çalışmada 2.5 mg ve 5 mg dozlarda amlodipin plasebo ile karşılaştırılmış, her iki dozun da sistemik kan basıncını plasebodan daha fazla azalttığı görülmüştür. İki doz arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

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.

Lisinopril

Lisinopril bir peptidil dipeptidaz inhibitörüdür. Lisinopril, anjiyotensin I'in bir vazokonstriktör peptid olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini katalize eden anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe eder. Plazma anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerini azaltır ve vazodilatör bradikininini artırır. Periferik vasküler direnci ve sistemik kan basıncını azaltır. Kalp debisi ve kalp atım hızında değişiklik olmadan renal kan akımını hızlandırabilir. Hiperglisemik hastalarda lisinopril, şiddetli endotel disfonksiyonunun düzelmesine katkıda bulunur.

Lisinoprilin antihipertansif etkisi kullanılımasının ardından genellikle 1 saatte başlar ve 6 saat sonra pik seviyeye ulaşır. Etki süresi doza bağlı olarak 24 saattir. Antihipertansif etkinliği uzun

vadede devam eder. Tedavinin aniden sonlandırılması, önemli bir kan basıncı yüksekliği ile ilişkili değildir (rebound etkisi).

Lisinoprilin kan basıncını, öncelikle renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu mekanizmasıyla düşürdüğü düşünülmekteyse de, lisinopril düşük plazma renin aktivitesine sahip hipertansif hastalarda da etkilidir.

Hipertansiyonu, diabetes mellitusu ve mikroalbuminüri ile karakterize yeni başlamış nefropatisi olan 335 hasta ile gerçekleştirilen çift kör, randomize, çok merkezli çalışmada lisinopril ile kalsiyum kanal blokeri karşılaştırılmıştır. 12 ay boyunca günde 1 kez 10 - 20 mg lisinopril uygulaması sistolik/diastolik kan basıncını 13/10 mmHg'ye ve üriner albümin atılımını %40 oranında azaltmıştır. Kan basıncında benzer azalma sağlayan kalsiyum kanal blokeri ile lisinopril karşılaştırıldığında, lisinopril üriner albümin atılım oranında anlamlı derecede daha fazla azalma sağlamıştır. Bu da lisinoprilin kan basıncını düşürmesine ek olarak renal dokular üzerine olan doğrudan etki ile mikroalbuminüriyi azalttığını göstermektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amlodipin

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 tahmin edilmektedir. 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:

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.

Lisinopril

Lisinopril oral olarak aktif, non-sülfidril içeren bir ADE inhibitörüdür.

Emilim:

Lisinoprilin oral yoldan uygulanmasının ardından 7 saat içinde pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Bununla birlikte akut miyokardiyal enfarktüsli hastalarda pik serum konsantrasyonu için geçen zaman küçük bir gecikme eğilimi göstermiştir. Üriner geri kazanıma dayanarak, lisinopril absorpsiyonunun ortalama miktarı, çalışılan doz aralığında (5-80 mg), hastalar arası % 6-60 değişkenlik ile birlikte, yaklaşık % 25'dir. Mutlak biyoyararlanım kalp yetmezliği olan hastalarda yaklaşık % 16'ya düşmüştür. Lisinopril absorpsiyonu gıda mevcudiyetinden etkilenmez.

Dağılım:

Lisinopril dolaşımdaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) dışında serum proteinlerine bağlanmamaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar lisinoprilin kan-beyin bariyerini düşük oranda geçtiğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Lisinopril metabolize olmamaktadır.

Eliminasyon:

Lisinoprilin tümü idrarla değişmeksizin atılır. Lisinoprilin çoklu dozlaması sonrası efektif birikim yarılanma ömrü 12.6 saattir. Sağlıklı kişilerde lisinoprilin klerensi yaklaşık 50 mL/dak'dır. Azalan serum konsantrasyonları uzayan bir terminal faz gösterir, bu durum ilaç birikimine katkıda bulunmaz. Bu terminal faz muhtemelen ADE'ye doymuş bir bağlanmayı temsil eder ve dozla orantılı değildir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Amlodipin

Karaciğer yetmezliği:

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.

Yaşlılar:

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 popülasyon:

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 bayanlarda 16.4 ve 21.3 l/sa olarak bulunmuştur. Bireyler arası maruziyette yüksek değişkenlik gözlenmiştir. 6 yaş altındaki çocuklarda raporlanan veriler sınırlıdır.

Lisinopril

Karaciğer yetmezliği:

Sirotik hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu, sağlıklı kişilere kıyasla azalmış klerense bağlı olarak, lisinopril absorpsiyonunda azalmaya (üriner geri kazanıma göre tayin edildiğinde yaklaşık % 30), maruziyette ise artışa (yaklaşık % 50) neden olur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu böbrekler yoluyla atılan lisinoprilin eliminasyonunu azaltır. Ancak bu azalma sadece glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dak'nın altında olduğunda klinik olarak önemlidir. Hafif-orta böbrek yetmezliği (30-80 mL/dak kreatinin klerensi) ile ortalama EAA sadece % 13 artarken, şiddetli böbrek yetmezliği (5-30 mL/dak kreatinin klerensi değeri) ile ortalama EAA'da 4-5 kat artış gözlenmiştir. Lisinopril diyaliz ile uzaklaştırılabilir. 4 saat süreli hemodiyaliz sırasında, 40 ve 55 mL/dak diyaliz klerensi ile plazma lisinopril

konsantrasyonları ortalama % 60 azalmıştır.

Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastaların sağlıklı kişilere kıyasla lisinoprile maruziyetleri daha yüksektir (EAA'da ortalama % 125 artış). Ancak lisinoprilin üriner geri kazanımına dayanılarak, sağlıklı kişilere kıyasla yaklaşık % 16 daha az absorpsiyon olur.

Pediyatrik popülasyon:

Lisinoprilin farmakokinetik profili, 6-16 yaş arasındaki, GFR'si 30 ml/dak/1.73 m² olan 29 hipertansif pediyatrik hastada araştırılmıştır. 0.1-0.2 mg/kg dozlarının ardından lisinoprilin kararlı durum doruk plazma konsantrasyonları 6 saat içinde gözlenmiştir ve idrar ile geri kazanım yaklaşık olarak %28'dir. Bu değerler yetişkinler ile elde edilenlere benzerdir. Bu çalışmada çocuklarda gözlenen EAA ve C_{maks} değerleri yetişkinlerde gözlenenler ile uyumludur.

Yaşlılar:

Yaşlı hastaların kan düzeyleri ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan değerleri genç hastalarinkinden daha yüksektir (yaklaşık % 60 daha yüksek).

Amlipin ve lisinopril kombinasyonu

AMLİPİN'in içeriğindeki amlodipin ve lisinopril arasında farmakokinetik bir etkileşim gözlenmemiştir. Sabit doz kombinasyonunun farmakokinetik parametreleri (EAA, C_{maks}, T_{maks}, yarı ömür), içeriğindeki etken maddeler ayrı ayrı uygulandığında gözlenen değerlerden farklı değildir.

Amlodipin ve lisinopril kombinasyonunun gastrointestinal absorpsiyonu besinlerden etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Lisinopril ve amlodipin kombinasyonu ile klinik olmayan çalışmalar yürütülmemiştir.

Amlodipin

Üreme toksikolojisi:

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında, mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda, gecikmiş doğum, uzamış doğum eylemi süresi ve yavru sağ kalımında azalma gözlenmiştir.

Karsinogenez ve mutajenez:

İki yıl boyunca diyet ile günde 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinogenez a ait 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 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. 30 gün boyunca amlodipin besilat 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, plazma folikül uyarıcı hormon ve testosteron miktarında azalma gözlenmiştir.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

Lisinopril

Konvansiyonel genel farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

ADE inhibitörü sınıfı ilaçların geç fetal gelişim üzerinde yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Bu yan etkiler özellikle kafatasını etkileyerek, fetal ölüm ve konjenital etkiler ile sonuçlanır. Ayrıca fetotoksosite, intrauterin büyüme bozukluğu ve patent duktus arteriozus bildirilmiştir. Bu gelişimsel anomalilerin kısmen ADE inhibitörlerinin fetal renin – anjiyotensin sistemi üzerindeki direk etkisinden dolayı, kısmen de maternal hipotansiyon sonucu oluşan iskemiden dolayı olduğu düşünülür. Bu gelişimsel anomaliler fetal – plasental kan akışını ve fetusa oksijen/besin geçişini azaltır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta

Kalsiyum hidrojen fosfat susuz

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Hidroksipropil selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Opadry II 85F250057 red

- Polivinil alkol
- Makrogol/Peg
- Titanyum dioksit (E171)
- Talk
- Ponceau 4R (E124)
- Gün batımı sarısı FCF (E110)
- Tartrazin (E102)
- Siyah demir oksit (E172i)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AMLİPİN 10 mg/10 mg Film Kaplı Tablet şeffaf PVC/PVDC – Alu folyo blister ambalajlarda 30 film kaplı tablet olarak kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulmaktadır.

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

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/137

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ