

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİLOPİN® 5 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Amlodipin besilat 6.944 mg (5 mg amlodipin baza eşdeğer)

**Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, çentikli, yuvarlak tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### 1. Esansiyel Hipertansiyon:

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

##### 2. Koroner Arter Hastalığı:

**Kronik stabil anjina:** Kronik stabil anjinanın semptomatik tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

##### **Vazospastik ve da Prinzmetal Anjina:**

Koroner damarlarda vazospazma bağlı gelişen anjina ataklarının tedavisinde endikedir. Tek başına ya da diğer antianjinal ilaçlarla beraber kullanılabilir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:**

Hipertansiyon ve anjina için mutad başlangıç dozu günde bir defa 5 mg DİLOPİN'dir ve hastanın kişisel cevabına bağlı olarak, doz maksimum 10 mg'a artırılabilir.

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

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

##### **Uygulama şekli:**

Ağızdan kullanım içindir.

##### **Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz önerisi oluşturulmamıştır; bu nedenle doz seçimi dikkatle yapılmalıdır ve dozlama aralığının en düşük dozu ile başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde amlodipin farmakokinetiği çalışılmamıştır. Amlodipin kullanımına en düşük doz ile başlanmalıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda yavaş yavaş doz arttırılmalıdır.

**Böbrek yetmezliği:**

DİLOPİN bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri, böbrek yetmezliğinin derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilemez.

**Pediyatrik popülasyon:**

6-17 yaşlar arasındaki pediyatrik hipertansif hastalarda önerilen antihipertansif oral doz başlangıç dozu olarak günde bir kez 2.5-5 mg'dır. Dört hafta sonra hedeflenen kan basıncına ulaşılamazsa doz, günde 5 mg'a çıkarılabilir. Günde 5 mg'ın üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2). Bu ilaç ile amlodipinin 2.5 mg dozda uygulanması mümkün değildir.

Amlodipinin 6 yaşın altındaki hastalarda kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

DİLOPİN aşağıdaki hastalıkları olanlarda kontrendikedir:

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

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Genel**

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

**Beta blokörlerin kesilmesi**

DİLOPİN 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 yavaş yavaş azaltılmalıdır.

#### **Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım**

Kalp yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (New York Kalp Cemiyeti - NYHA III ve IV) plasebo kontrollü, uzun dönemli bir çalışmada , rapor edilen pulmoner ödem insidansı amlodipin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler)

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

#### **Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım**

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

#### **Yaşlı hastalarda kullanım:**

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

#### **Böbrek yetmezliğinde kullanım:**

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

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### **Diğer ajanların amlodipin üzerine etkisi**

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

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

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

Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde oral tek doz 10 mg amlodipin ile 240 mL greyfurt suyunun birlikte uygulaması; amlodipinin farmakokinetiğinde belirgin bir etki yaratmamıştır. Çalışma; amlodipinin metabolizmasından sorumlu olan primer enzim olan CYP3A4'ün genetik polimorfizminin etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamamıştır. Bu nedenle, amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile kullanımı; bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

Dantrolen (infüzyon): Hayvanlarda, verapamil ve intravenöz dantrolen uygulaması sonrası hiperkalemi ile birlikte ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeni ile, malign hipertermi şüphesi olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

### **Amlodipinin diğer ajanlar üzerine etkisi**

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkisi, antihipertansif özellikleri olan diğer ilaçların kan basıncı düşürücü etkisine ek katkı sağlar.

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

Simvastatin: Amlodipinin 10 mg'lık tekrarlayan dozlarının 80 mg simvastatin ile birlikte uygulanması; simvastatin maruziyetinde, tek başına simvastatin uygulamasına göre %77'lik bir artışa neden olmuştur. Amlodipin tedavisi alan hastalarda simvastatin dozu günlük 20 mg'a sınırlandırılmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Karaciğer/ böbrek yetmezliği:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi C'dir.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü ( Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

DİLOPİN'in insanlarda gebelik dönemindeki emniyeti saptanmamıştır. Buna göre hamilelerde kullanımı ancak daha emin bir tedavi alternatifi bulunmadığı ve hastalığın kendisinin anne ve fetus için daha büyük risk taşıdığı hallerde tavsiye edilebilir.

#### **Laktasyon dönemi**

DİLOPİN'in insanlarda süte geçip geçmediği saptanmamıştır. Emzirmeye devam etme / etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme / etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertiliteye potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine yan etkiler saptanmıştır (bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### **Güvenlilik profilinin özeti**

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, palpasyonlar, yüzde kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, eklem şişmesi, ödem ve yorgunluk olmuştur.

##### **Yan etkilerin tablo şeklinde listesi:**

Aşağıdaki yan etkiler şu sıklıklarla gözlenmiştir: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

##### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni

##### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Alerjik reaksiyon

##### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Çok seyrek: Hiperglisemi

##### **Psikiyatrik bozukluklar**

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

Seyrek: Konfüzyon

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Uyku hali, sersemlik, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)

Yaygın olmayan: Tremor, tat almada bozulma, senkop, hipoestezi, parestezi

Çok seyrek: Hipertoni, periferik nöropati

### **Göz bozuklukları**

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu (diplopi dahil)

### **Kulak ve iç kulak bozuklukları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

### **Kardiyak bozukluklar**

Yaygın: Çarpıntı (palpitasyon)

Çok seyrek: Miyokart enfarktüsü, aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)

### **Vasküler bozukluklar**

Yaygın: Yüzde kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları**

Yaygın olmayan: Dispne, rinit

Çok seyrek: Öksürük

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, dispepsi, bağırsak hareketlerinde değişiklik (ishal ve kabızlık dahil), ağız kuruluğu

Çok seyrek: Diş eti hiperplazisi, pankreatit, gastrit

### **Hepato-bilier bozukluklar**

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

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Yaygın olmayan: Alopesi, purpura, terlemede artış, kaşıntı (prurit), deride renk değişikliği, döküntü, eksantem

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

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

Yaygın: Eklem şişmesi

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

### **Böbrek ve idrar bozuklukları**

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

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

Yaygın olmayan: İmpotans, jinekomasti

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

Yaygın: Yorgunluk, ödem

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

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Kilo artışı/azalması

İstisnai ekstrapiramidal sendrom vakaları gözlenmiştir.

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda bilinçli doz aşımına dair deneyim sınırlıdır.

### **Semptomlar**

Mevcut veriler, yüksek miktarlardaki doz aşımının aşırı periferik 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.

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir.

Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasında kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Kardiyovasküler sistem, temelde vasküler etkileri olan selektif kalsiyum kanal blokörü

ATC kodu: C08CA01

Amlodipin, dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonunun hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin anjina pektoris'i giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ama amlodipin total iskemik yükü aşağıdaki iki etki yolu ile azaltmaktadır:

1. Amlodipin periferik arteriyollerini dilate ederek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (afterload) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığından, kalbin yükünün hafifletilmesi, miyokart enerji tüketimini ve oksijen gereksinimini azaltır.

2. Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal veya varyant anjina) miyokarta oksijen ulaşımını arttırmaktadır.

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz, hem yatar vaziyette hem de ayakta ölçülen kan basıncında 24 saatlik süre boyunca klinik olarak anlamlı azalmalar meydana getirir. Etkisinin yavaş başlaması nedeniyle, amlodipin kullanımında akut hipotansiyon görülmez.

Anjinalı hastalarda amlodipinin günde tek doz uygulanması, toplam egzersiz zamanını, anjina başlangıcı için geçen süreyi, 1 mm ST segmenti çökmesi görülmesine kadar geçen süreyi uzatır ve hem anjina atak sıklığını hem de nitrogliserin tablet tüketimini azaltır.

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

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği, 1997 hastanın dahil edildiği bağımsız, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir, Tromboz Olgularının Sınırlanmasında Amlodipin ile Enalaprilin Karşılaştırılması (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT)<sup>2</sup>. Statinler, beta blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakımın yanı sıra, bu hastaların 655'i plasebo ve 663'ü amlodipin 5-10 mg ile 2 yıl boyunca tedavi edilmiştir. Başlıca etkinlik sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuçlar, KAH hastalarında amlodipin tedavisinin anjinaya bağlı hospitalizasyonu ve revaskülarizasyon girişimini azalttığını göstermiştir.

**Tablo 1. CAMELOT'ta Anlamlı Klinik Sonuçların İnsidansı**

Klinik Sonuç	Kardiyovasküler olay oranı No. (%)			Amlodipin vs. plasebo	
	Amlodipin	Plasebo	Enalapril	Risk oranı (%95 Güven Aralığı -GA)	P değeri
<b>Primer sonlanım noktası</b>					
Kardiyovasküler istenmeyen etkiler	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54 – 0.88)	.003
<b>Bireysel bileşenler</b>					