

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvasc 5 mg καψάκια σκληρά
Norvasc 10 mg καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει amlodipine besilate
ισοδύναμο με 5 mg αμλοδιπίνης.
Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει amlodipine besilate
ισοδύναμο με 10 mg αμλοδιπίνης.

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

Καψάκια σκληρά 5 mg: Κίτρινα και λευκά καψάκια με το διακριτικό AML 5 εντυπωμένο με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά και το λογότυπο Pfizer στην άλλη.

Καψάκια σκληρά 10 mg: Κίτρινα και λευκά καψάκια με το διακριτικό AML 10 εντυπωμένο με μαύρο χρώμα στη μια πλευρά και το λογότυπο Pfizer στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

Χρόνια σταθερή στηθάγχη

Αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (στηθάγχη Prinzmetal)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Τόσο για την υπέρταση όσο και για τη στηθάγχη η συνήθης αρχική δόση είναι 5 mg Norvasc άπαξ ημερησίως, η οποία μπορεί να αυξηθεί στη μέγιστη δόση των 10 mg, ανάλογα με την εξατομικευμένη ανταπόκριση του ασθενή.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, το Norvasc μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα θειαζιδικό διουρητικό, α-αποκλειστή, β- αποκλειστή, ή με ένα αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Στη στηθάγχη, το Norvasc μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με στηθάγχη που είναι ανθεκτική σε νιτρώδη και/ή σε επαρκείς δόσεις β-αποκλειστών.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, β-αποκλειστών και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπερήλικες

Το Norvasc όταν χρησιμοποιείται σε παρόμοιες δόσεις σε υπερήλικες ή νεότερους ασθενείς είναι εξίσου καλά ανεκτό. Για τους υπερήλικες, συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα. Εντούτοις, αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε λήμματα 4.4 και 5.2).

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί, ως εκ τούτου η επιλογή της δόσης πρέπει να γίνεται με προσοχή και πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους (βλέπε λήμματα 4.4 και 5.2). Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε βαριά ηπατική ανεπάρκεια. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχή της νεφρική λειτουργίας

Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δε συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, συνεπώς συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα. Η αμλοδιπίνη δεν αποκρίνεται με αιμοκάθαρση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι με υπέρταση από 6 έως 17 ετών

Η συνιστώμενη αντιυπερτασική από του στόματος δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών είναι 2,5 mg άπαξ ημερησίως ως αρχική δόση, με δυνατότητα τιτλοποίησης έως 5 mg άπαξ ημερησίως, εάν δεν επιτευχθεί μέσα σε 4 εβδομάδες ο επιθυμητός στόχος για την αρτηριακή πίεση. Δόσεις που υπερβαίνουν τα 5 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε λήμματα 5.1 και 5.2).

Δόσεις αμλοδιπίνης 2,5 mg δεν είναι εφικτές με αυτό το προϊόν.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Καψάκιο σκληρό για από του στόματος χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

Η αμλοδιπίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, στην αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- υπόταση βαριάς μορφής
- shock (συμπεριλαμβανομένου του καρδιογενούς shock)
- απόφραξη του χώρου εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. αορτική στένωση υψηλού βαθμού)
- αιμοδυναμικά ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει προσδιοριστεί.

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια σοβαρού βαθμού (κατηγορίας III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν αυξημένη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλέπε λήμμα 5.1). Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων και θνητότητας.

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Η αμλοδιπίνη πρέπει, επομένως, να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς.

Χρήση σε υπερήλικες ασθενείς

Η αύξηση της δοσολογίας σε υπερήλικες ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε λήμματα 4.2 και 5.1).

Χρήση σε νεφρική ανεπάρκεια

Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

Αναστολείς του CYP3A4: Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

Επαγωγείς του CYP3A4: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St John wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)] μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με επαγωγείς του CYP3A4.

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

Δαντρολένιο (έγχυση): Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στη δράση άλλων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων με αντυπερτασικές ιδιότητες.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαρφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά την διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε λήμμα 5.3).

Η χρήση αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική, και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα, στην περίπτωση που θα πρέπει να ληφθεί απόφαση για την συνέχιση ή μη του θηλασμού για το παιδί και τη συνέχιση ή μη της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναφέρθηκαν αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλέπε λήμμα 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να έχει επηρεασθεί. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ σταθερότητας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα του αστραγάλου, οίδημα και κόπωση.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη, στις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας , οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</u>	<u>Συχνότητα</u>	<u>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</u>
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	Πολύ σπάνια	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος	Πολύ σπάνια	Αλλεργικές αντιδράσεις
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης	Πολύ σπάνια	Υπεργλυκαιμία
Ψυχιατρικές Διαταραχές	Όχι συχνή	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), κατάθλιψη
	Σπάνια	Σύγχυση
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	Συχνή	Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)
	Όχι συχνή	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
	Πολύ σπάνια	Υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές Διαταραχές	Όχι συχνή	Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου	Όχι συχνή	Εμβοές
Καρδιακές Διαταραχές	Συχνή	Αίσθημα παλμών

	Πολύ σπάνια	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής)
Αγγειακές Διαταραχές	Συχνή	Έξαψη
	Όχι συχνή	Υπόταση
	Πολύ σπάνια	Αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου	Όχι συχνή	Δύσπνοια, ρινίτιδα
	Πολύ σπάνια	Βήχας
Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος	Συχνή	Κοιλιακό άλγος, ναυτία
	Όχι συχνή	Έμετος, Δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας), ξηροστομία
	Πολύ σπάνια	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων
Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων	Πολύ σπάνια	Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα*
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού	Όχι συχνή	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα
	Πολύ σπάνια	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
	Συχνή	Οίδημα σφυρών

Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού	Όχι συχνή	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών	Όχι συχνή	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης
Διαταραχές Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού	Όχι συχνή	Ανικανότητα, γυναικομαστία
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης	Συχνή	Οίδημα, κόπωση
	Όχι συχνή	Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, άλγος, κακουχία
Παρακλινικές Εξετάσεις	Όχι συχνή	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους

* κυρίως συμβατά με χολόσταση

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία υπερδοσολογίας από πρόθεση στον άνθρωπο είναι περιορισμένη.

Συμπτώματα:

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Σημαντική και προφανώς παρατεταμένη περιφερική υπόταση μέχρι και συμπεριλαμβανομένου του shock με μοιραίο αποτέλεσμα έχει αναφερθεί.

Θεραπεία:

Η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης της αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, περιλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της ρύθμισης του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλόμενων ούρων. Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών δυνατόν να είναι χρήσιμη για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να είναι χρήσιμη για την εξουδετέρωση των επιδράσεων των ανταγωνιστών του ασβεστίου.

Η πλύση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές μέχρι και 2 ώρες μετά τη λήψη αμλοδιπίνης 10 mg έδειξε να μειώνει το ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου.

Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανόν να αποβεί χρήσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, επιλεκτικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου με αγγειακή κυρίως επίδραση.
Κωδικός ATC: C08CA01

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας της εισόδου των ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (αναστολέας των βραδέων διαύλων ασβεστίου ή ανταγωνιστής των ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει την δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης είσοδο ιόντων ασβεστίου προς το εσωτερικό των καρδιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών.

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε άμεση επίδραση στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός δια του οποίου η αμλοδιπίνη ανακουφίζει τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως καθοριστεί αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το ολικό ισχαιμικό φορτίο με τις ακόλουθες 2 δράσεις:

1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηριόλια και κατά συνέπεια μειώνει τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο), έναντι του οποίου λειτουργεί η καρδιά. Από τη στιγμή που ο καρδιακός ρυθμός παραμένει σταθερός, η ελάττωση του φορτίου της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και τις απαιτήσεις αυτού σε οξυγόνο.

2) Επίσης, ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς αφορά και τη διαστολή των κυρίων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριολίων, τόσο σε περιοχές υγιούς όσο και σε περιοχές ισχαιμικού μυοκαρδίου. Η διαστολή αυτή αυξάνει την διανομή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (στηθάγχη Prinzmetal ή παραλλαγή της).

Σε ασθενείς με υπέρταση η άπαξ ημερήσια δόση του φαρμάκου εξασφαλίζει κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση, καθόλη τη διάρκεια του 24ώρου. Λόγω της βραδείας έναρξης της δράσης του φαρμάκου δεν παρατηρείται απότομη υπόταση επί χορηγήσεως της αμλοδιπίνης.

Σε ασθενείς με στηθάγχη η άπαξ ημερήσια χορήγηση της αμλοδιπίνης αυξάνει τον ολικό χρόνο άσκησης, το χρόνο μέχρι ενάρξεως της στηθάγχης και το χρόνο μέχρι την κατάσπαση του ST διαστήματος κατά 1 mm, ενώ μειώνει τόσο τη συχνότητα των στηθαγγικών παροξυσμών, όσο και την κατανάλωση των δισκίων γλυκερίνης τρινιτρικής.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη μεταβολική επίδραση ή μεταβολές στα λιπίδια του ορού και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην πρόληψη κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αξιολογήθηκε σε μια ανεξάρτητη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 1997 ασθενείς (Σύγκριση της Αμλοδιπίνης έναντι της Εναλαπρίλης για τον Περιορισμό των Θρομβωτικών Συμβαμάτων- Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT). Από αυτούς τους ασθενείς, οι 663 ήταν υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη 5-10 mg, 673 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με εναλαπρίλη 1020 mg, και οι 655 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με

εικονικό φάρμακο, επιπροσθέτως της καθιερωμένης θεραπείας με στατίνες, β-αποκλειστές, διουρητικά και ασπιρίνη, για 2 έτη. Τα κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας παρατίθενται στον Πίνακα 1. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με αμλοδιπίνη σχετιζόταν με λιγότερες εισαγωγές σε νοσοκομείο για στηθάγχη και διαδικασίες επαναγγείωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Πίνακας . Επίπτωση κλινικά σημαντικών αποτελεσμάτων για τη μελέτη CAMELOT

Αποτελέσματα	Αναλογία καρδιαγγειακών συμβαμάτων, Δρ. (%)			Αμλοδιπίνη έναντι Εικονικού φαρμάκου Hazard Ratio- Αναλογία Κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης - CI)	Τιμή P
	Αμλοδιπίνη	Εικονικό φάρμακο	Εναλαπρίλη		
Πρωτεύων Τελικό Σημείο					
Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητα συμβάματα	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54- 0,88)	0,003
Επιμέρους Στοιχεία					
Στεφανιαία επαναγγείωση	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	0,03
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για στηθάγχη	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37- 1,46)	0,37
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19- 1,32)	0,15
Θάνατος αποδιδόμενος σε καρδιαγγειακά αίτια	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48- 12,7)	0,27
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14- 2,47)	0,46
Καρδιακή ανακοπή για την οποία πραγματοποιήθηκε ανάνηψη	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Δεν εφαρμόζεται	0,04
Νεοεμφανιζόμενη περιφερική αγγειοπάθεια	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50- 13,4)	0,24

Συντομογραφία: CHF, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. CI, διάστημα εμπιστοσύνης. MI, έμφραγμα του μυοκαρδίου. PCI, Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. TIA, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και ελεγχόμενες κλινικές μελέτες βασισμένες σε δοκιμασίες κόπωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV κατά NYHA έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε κλινική επιδείνωση, όπως μετρήθηκε με την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και την κλινική συμπτωματολογία.

Μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (PRAISE), που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV κατά NYHA, υπό θεραπεία με διγοξίνη, διουρητικά και α-MEA έδειξε ότι το Norvasc δεν προκάλεσε αύξηση του

κινδύνου θνητότητας ή συνδυασμένης θνητότητας και νοσηρότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης του Norvasc (PRAISE – 2) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III και IV κατά NYHA, χωρίς κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που να υποδηλώνουν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, οι οποίοι ελάμβαναν σταθερές δόσεις α-MEA, δακτυλίτιδας και διουρητικών, το Norvasc δεν είχε καμία επίδραση στην ολική καρδιαγγειακή θνητότητα. Στον ίδιο πληθυσμό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος.

Treatment to prevent heart attack trial- Κλινική δοκιμή χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ALLHAT)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνητότητας, που ονομάζεται ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει νεότερες φαρμακευτικές θεραπείες: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (ανταγωνιστής ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (α-MEA) ως θεραπείες πρώτης εκλογής σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ ημέρα, σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά, 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για 4,9 χρόνια (μέση τιμή). Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, περιλαμβανομένων των: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (περισσότερο από 6 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη) ή υπαρξη άλλης μορφής αθηρωματώδους καρδιαγγειακής νόσου (σύνολο 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διαγνωσμένης με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς (20,9%), κάπνισμα (21,9%).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. Μεταξύ των δευτερευόντων τελικών σημείων, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (μέρος ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού τελικού σημείου) ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της αμλοδιπίνης συγκριτικά με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0.001). Επιπλέον, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0.20.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 268 παιδιά ηλικίας 6-17 ετών κυρίως με δευτερογενή υπέρταση, η σύγκριση μιας δόσης αμλοδιπίνης 2,5mg και 5,0mg με εικονικό φάρμακο, έδειξε ότι η Συστολική Αρτηριακή Πίεση μειώθηκε και από τις δύο δόσεις σημαντικά περισσότερο από το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της αμλοδιπίνης στην ανάπτυξη, εφηβεία και γενική ανάπτυξη δεν έχουν μελετηθεί. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην θεραπεία κατά την παιδική ηλικία για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής επίσης δεν έχει καθιερωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση, κατανομή, δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος: Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μεταξύ 6-12 ωρών από της χορηγήσεώς του. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/Kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσης αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Βιομεταβολισμός/αποβολή: Η τελική ημιπερίοδος ζωής της αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγησή του. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ, μετατρέπόμενη σε αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό αναλλοίωτη μορφή και 60% υπό μορφή μεταβολιτών.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής της AUC κατά περίπου 40-60%.

Χρήση σε Υπερήλικες

Ο χρόνος επιτεύξεως των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος επί υπερηλικων και νεότερων ασθενών. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειωθεί με αποτέλεσμα την αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) και του τελικού χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου στους υπερηλικες ασθενείς. Η αύξηση της AUC και της ημιπεριόδου ζωής της αποβολής του φαρμάκου σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αναμενόμενη για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

Χρήση σε παιδιά

Μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού πραγματοποιήθηκε σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών), τα οποία λάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg, χορηγούμενη είτε άπαξ είτε δύο φορές ημερησίως. Σε παιδιά 6 έως 12 ετών και σε εφήβους 13-17 ετών η τυπική κάθαρση από του στόματος χορηγούμενης δόσης (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 L/hr αντίστοιχα στους άρρενες και 16,4 και 21,3 L/hr αντίστοιχα στα θήλεα. Μεγάλες διακυμάνσεις στην έκθεση παρατηρήθηκαν μεταξύ των ατόμων. Δεδομένα που αναφέρθηκαν για παιδιά κάτω των 6 ετών είναι περιορισμένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αναπαραγωγική τοξικολογία:

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/Kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10

mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε amlodipine besilate για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια και για τους αρουραίους δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mgβάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 Kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

5 mg και 10 mg καψάκια σκληρά

Περιεχόμενο σκληρού καψακίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική,
άμυλο αραβοσίτου,
μαγνήσιο στεατικό.

Κέλυφος σκληρού καψακίου:

5 mg:

Ζελατίνη,
κίτρινο κινολίνης,
σιδήρου οξείδιο μέλαν,
τιτανίου διοξείδιο.

10 mg:

Ζελατίνη,
σιδήρου οξείδιο μέλαν,
σιδήρου οξείδιο κίτρινο,
τιτανίου διοξείδιο.

Μελάνι:

Κόμμεα λάκκας,
σιδήρου οξείδιο μέλαν.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

5 mg και 10 mg καψάκια σκληρά
5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

5 mg και 10 mg καψάκια σκληρά

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 mg καψάκια σκληρά

PVC-PVDC/Al blister που περιέχουν 14, 28, 30, 56, 90, 98 και 100 καψάκια

PVC-PVDC/Al blister μονάδων δόσης που περιέχουν 28x1, 56x1 και 100x1 καψάκια

10 mg καψάκια σκληρά

PVC-PVDC/Al blister που περιέχουν 14, 28, 30, 56, 90, 98 και 100 καψάκια

PVC-PVDC/Al blister μονάδων δόσης που περιέχουν 30x1, 56x1 και 100x1 καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E.,
Λ, Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800
Fax: 210 678596

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NORVASC 5 mg: 30364/23-10-90

NORVASC 10 mg: 30365/23-10-90

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

23-10-90/31-05-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ