

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**(SPC)**

**NORMODIN**  
**Amlodipine Besylate**

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
NORMODIN

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Δραστική ουσία: Amlodipine

Κάθε δισκίο περιέχει Amlodipine Besylate σε ποσότητα ισοδύναμη με 5 ή 10mg Amlodipine.

-Amlodipine Besylate: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>SO<sub>8</sub>

3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulphonate.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ιδιοπαθής υπέρταση.

Χρόνια σταθερή και αγγειοσυσπαστική στηθάγχη.

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τόσο για την υπέρταση όσο και για την στηθάγχη η συνήθης αρχική δόση του Normodin είναι 5mg άπαξ ημερησίως. Η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί στη μέγιστη δόση των 10mg ημερησίως (ως εφάπαξ δόση) μετά από 6 εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση του κάθε ασθενούς.

Το Normodin μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγικά φάρμακα σε ασθενείς με στηθάγχη.

Χρήση στα παιδιά και εφήβους

Δεν συνιστάται η χρήση του Normodin σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών)

Χρήση σε ηλικιωμένους

Για τους ηλικιωμένους, συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα. Εντούτοις, αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε λήμμα 5.2 "Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες").

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Το φάρμακο πρέπει επομένως να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Βλέπε και 4.4 "Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση".

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μεταβολές των συγκεντρώσεων του Normodin στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Διά τούτο το Normodin μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Το Normodin δεν αιμοδιυλίζεται (βλέπε λήμμα 5.2 "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες").

#### **4.3. Αντενδείξεις**

Το Normodin αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπόταση βαριάς μορφής
- shock συμπεριλαμβανομένου του καρδιογενούς shock
- υπερευαισθησία στα παράγωγα διυδροπυριδίνης, στην αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- κλινικά σημαντική αορτική στένωση
- ασταθή στηθάγχη (εξαιρείται η στηθάγχη Prinzmetal)

#### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια μελέτη (PRAISE –2) ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που περιελάμβανε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια βαριάς μορφής (βαθμού III και IV κατά NYHA), μη ισχαιμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, αλλά αυτό δεν κατέστη δυνατό να συσχετισθεί με επιδείνωση των συμπτωμάτων (βλέπε λήμμα 5.1 “Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες”)

Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός των 28 πρώτων ημερών).

##### Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

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

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αμλοδιπίνη

**Αναστολείς CYP3A4:** Μία μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς έχει αποδείξει ότι η διλτιαζέμη αναστέλλει το μεταβολισμό της αμλοδιπίνης, ενδεχομένως μέσω των ενζύμων CYP3A4. Αφού η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα αυξάνεται κατά περίπου 50%, αυξάνεται και η δράση της. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ισχυρότεροι αναστολείς CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) αυξάνουν τη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η διλτιαζέμη. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στο συνδυασμό της αμλοδιπίνης και των αναστολέων CYP3A4.

**Επαγωγείς CYP3A4:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων CYP3A4 {π.χ. ριφαμπικίνη, St. John Wort (Υπερικό / Βαλαμόχορτο)} στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στο συνδυασμό της αμλοδιπίνης και των επαγωγέων CYP3A4.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, ο χυμός γκρέιπφρουτ, η σιμετιδίνη, τα άλατα αργιλίου / μαγνησίου (αντιόξινα) και το sildenafil δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική εικόνα της αμλοδιπίνης.

#### Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα

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

Η αμλοδιπίνη δεν επηρεάζει τις εργαστηριακές δοκιμασίες.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της αμλοδιπίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε υψηλές δόσεις (βλέπε λήμμα 5.3 “Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια”). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η αμλοδιπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο.

Δεν είναι γνωστό εάν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνιστάται η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Σε ασθενείς που υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία προερχόμενη από την αμλοδιπίνη, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να έχει επηρεασθεί.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το Normodin γίνεται καλώς ανεκτό από τους ασθενείς. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με placebo, που αφορούσαν ασθενείς με υπέρταση ή στηθάγχη, έχουν παρατηρηθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες καταγράφονται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος και τις συχνότητες εμφάνισης βάσει MedDRA, ως εξής: Πολύ συχνές:  $\geq 1/10$ , Συχνές:  $\geq 1/100$  και  $< 1/10$ , Όχι συχνές:  $\geq 1/1000$  και  $< 1/100$ , Σπάνιες:  $\geq 1/10000$  και  $< 1/1000$ , Πολύ σπάνιες:  $< 1/10000$ .

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία	Πολύ σπάνια
	Θρομβοπενία	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση: κνίδωση	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Πολύ σπάνια
	Αύξηση βάρους	Όχι συχνή
	Μείωση βάρους	Όχι συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Όχι συχνή
	Μεταβολές της διάθεσης (περιλαμβανομένων: άγχους, ευερεθιστότητας, κατάθλιψης)	Όχι συχνή

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	Συχνή
	Ζάλη	Συχνή
	Κεφαλαλγία	Συχνή
	Τρόμος	Όχι συχνή
	Υπαισθησία, παραισθησία	Όχι συχνή
	Υπέρταση	Πολύ σπάνια
	Περιφερική νευροπάθεια	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτικές διαταραχές	Όχι συχνή
Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου	Εμβοές	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Συχνή
	Συγκοπή	Όχι συχνή
	Στηθαγχικό άλγος	Σπάνια
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Πολύ σπάνια
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, ταχυκαρδίας και μαρμαρυγής) και κοιλιακής και κολπικής	Πολύ σπάνια
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Συχνή
	Υπόταση	Όχι συχνή
	Αγγειίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	Όχι συχνή
	Ρινίτιδα	Όχι συχνή
	Βήχας	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Υπερπλασία ούλων	Πολύ σπάνια
	Κοιλιακό άλγος, ναυτία	Συχνές
	Έμετος	Όχι συχνή
	Δυσπεψία, γαστρίτιδα	Όχι συχνή
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου	Όχι συχνή
	Ξηροστομία	Όχι συχνή
	Αλλοίωση της γεύσης	Όχι συχνή

	Διάρροια, δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή
	Παγκρεατίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειονευρωτικό οίδημα	Πολύ σπάνια
	Πολύμορφο ερύθημα	Πολύ σπάνια
	Αλωπεκία	Όχι συχνή
	Πορφύρα	Όχι συχνή
	Δυσχρωματισμός δέρματος	Όχι συχνή
	Αυξημένη εφίδρωση	Όχι συχνή
	Κνησμός	Όχι συχνή
	Εξάνθημα	Όχι συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυαλγία	Όχι συχνή
	Μυϊκές κράμπες	Όχι συχνή
	Οσφυαλγία	Όχι συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης	Όχι συχνή
Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα	Όχι συχνή
	Γυναικομαστία	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα	Συχνή
	Κόπωση	Συχνή
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνή
	Εξασθένιση	Όχι συχνή
	Άλγος	Όχι συχνή
	Κακουχία	Όχι συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων ALT, AST (κυρίως συνάδουσες με χολόσταση)	Πολύ σπάνια

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σημαντική και προφανώς παρατεταμένη

περιφερική υπόταση μέχρι και συμπεριλαμβανομένου του shock με μοιραίο αποτέλεσμα έχει αναφερθεί.

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές αμέσως μετά ή μέχρι και 2 ώρες μετά τη λήψη αμλοδιπίνης 10mg, έδειξε να μειώνει σημαντικά την απορρόφηση του φαρμάκου. Η πλύση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. 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 της επίδρασης των ανταγωνιστών του ασβεστίου.

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

Τηλ. Κέντρο Δηλητηριάσεων Αθηνών: 210 7793777

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ATC:C08CA01

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

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

1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηριόλια και κατά συνέπεια μειώνει τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο), οι οποίες επιβαρύνουν τη λειτουργία της καρδιάς. Αυτή η μείωση του καρδιακού έργου μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και τις απαιτήσεις αυτού σε οξυγόνο.

2) Ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς αφορά και την 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 παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με επεισόδια στηθάγχης Prinzmetal.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η άπαξ ημερήσια χορήγηση του φαρμάκου εξασφαλίζει κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση καθ'όλη 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 κατασπάση του ST διαστήματος κατά 1mm, ενώ μειώνει τόσο τη συχνότητα των στηθαγικών παροξυσμών όσο και την κατανάλωση των δισκίων νιτρογλυκερίνης.

#### 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.

Μια 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 αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου θνητότητας ή συνδυασμένου κινδύνου θνητότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης της αμλοδιπίνης (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 αναστολέων ΜΕΑ, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ολική ή την καρδιαγγειακή θνητότητα. Στον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, αλλά αυτό δεν κατέστη δυνατό να συσχετιστεί με επιδείνωση των συμπτωμάτων (βλ. λήμμα 5.1 “Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες”).

Μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, που ονομάζεται ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lower 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 (αναστολέας του ΜΕΑ) ως θεραπείες πρώτης εκλογής σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαδιζικό διουρητικό. Σύνολο 33357 υπερτασικών ασθενών, ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαίοποιηθήκαν και παρακολουθήθηκαν για 4.9 χρόνια (μέση τιμή). Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, περιλαμβανομένων των: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (περισσότερο από 6 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη) ή ύπαρξη άλλων αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών νόσων (σύνολο 51.5%), διαβήτη τύπου II (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 θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσος ή μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0.98 95% CI [0.90-1.07] p=0.65. επιπλέον, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνητότητα από όλες τις αιτίες, μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=20

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

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. Η απορρόφηση της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσης αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Βιομεταβολισμός / Αποβολή

Η τελική ημιπερίοδος ζωής της αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγησή του. Σταθεροποιημένη κατάσταση του φαρμάκου στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά 7-8 ημέρες. 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 ηλικιωμένους

Ο χρόνος επιτεύξεως των μέγιστων συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα είναι παρόμοιος επί ηλικιωμένων 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 επί ηλικιωμένων ασθενών. Η αύξηση της AUC και του χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αναμενόμενη για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

### Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

### Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργούς μεταβολίτες. Το 10% της μητρικής ουσίας απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Η αμλοδιπίνη δεν αιμοδιυλίζεται (βλέπε λήμμα 5.2 "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες").

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

### Καρκινογένεση

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

### Μεταλλαξιογένεση

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

### Μελέτες αναπαραγωγής

Σε μελέτες με ζώα, αναφορικά με την αναπαραγωγή στους επίμους, μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού,



δύσκολος τοκετός και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε ημερήσιες δόσεις μέχρι και 10mg/kg (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10mg σε mg/m<sup>2</sup>).

\*Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50kg

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος αδρανών εκδόχων**

Microcrystalline cellulose, Dibasic calcium phosphate, Sodium starch glycollate, Magnesium stearate.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Θερμοκρασία ≤25°C.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει 1 ή 2 blister των 14 δισκίων.

### **6.6. Οδηγίες χρήσης & χειρισμού**

Δεν είναι απαραίτητες.

## **7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Δικαιούχος: GENEPHARM A.E.  
18ο χιλ.Λ.Μαραθώνος  
153 51 Παλλήνη  
Αττική

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: GENEPHARM A.E.  
18ο χιλ.Λ.Μαραθώνος  
153 51 Παλλήνη  
Αττική

## **8. Αριθμός αδείας κυκλοφορίας**

14420/02-03-2006  
14421/02-03-2006

## **9. Ημερομηνία της πρώτης αδείας κυκλοφορίας**

18-9-2002

## **10. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του κειμένου**

**27-6-2008 ΟΡΘΗ ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ**

