

**AMLODIL®**  
**Capsules 5mg**  
**Capsules 10mg**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**(SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)**

**ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: AMLODIL**

**ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:** αμλοδιπίνη. Τα σκληρά καψάκια περιέχουν amlodipine besilate σε ποσότητα ισοδύναμη προς 5 και 10 mg amlodipine.

**ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** καψάκια, σκληρά.

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

**Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ιδιοπαθής υπέρταση.

Χρόνια σταθερή και αγγειοσυσπαστική στηθάγχη.

**Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

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

Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγχικά φάρμακα σε ασθενείς με στηθάγχη.

**Χρήση στα παιδιά και εφήβους:** δεν συνιστάται η χρήση της αμλοδιπίνης σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών).

**Χρήση σε ηλικιωμένους:** συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα. Εντούτοις, αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

**Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας:** η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Επομένως στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου.

**Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:** 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.

**Αντενδείξεις:** Η αμλοδιπίνη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

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

### **Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά την χρήση**

**Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:** οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μια μακροχρόνια μελέτη (PRAISE - 2) ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που περιλάμβανε 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.

Η αμλοδιπίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός των πρώτων 28 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 καθορισθεί. Επομένως στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου.

### **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές επίδρασης**

*Επίδρασεις άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αμλοδιπίνη*

**Αναστολείς CYP3A4**

Μια 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) 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.

*Επίδρασεις 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.

**Κύηση και γαλουχία:** δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε υψηλές δόσεις. 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 αν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνιστάται η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη.

**Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** σε ασθενείς που υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να έχει επηρεασθεί.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** η αμλοδιπίνη γίνεται καλώς ανεκτή από τους ασθενείς. Η αμλοδιπίνη γίνεται καλώς ανεκτή 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:  $\geq 1/1.000$  και  $< 1/100$ , Σπάνιες:  $\geq 1/10.000$  και  $< 1/1.000$ , Πολύ σπάνιες:  $< 1/10.000$ .

Κατηγορία Οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοπενία Θρομβοπενία	Πολύ σπάνια Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση: κνίδωση	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης	Υπεργλυκαιμία Αύξηση βάρους Μείωση βάρους	Πολύ σπάνια Όχι συχνή Όχι συχνή
Ψυχιατρικές Διαταραχές	Αϋπνία Μεταβολές της διάθεσης (περιλαμβανομένων άγχους, ευερεθιστότητας, κατάθλιψης)	Όχι συχνή Όχι συχνή
Διαταραχές του Νευρικού συστήματος	Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία Τρόμος, Υπαισθησία, Παισθησία Υπερτονία, Περιφερική νευροπάθεια	Συχνή Όχι συχνή Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές Διαταραχές	Οπτικές διαταραχές	Όχι συχνή
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου	Εμβοές	Όχι συχνή
Καρδιακές Διαταραχές	Αίσθημα παλμών Συγκοπή Στηθαγχικό άλγος	Συχνή Όχι συχνή Σπάνια

Κατηγορία Οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Συχνότητα
Καρδιακές Διαταραχές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)	Πολύ σπάνια
Αγγειακές Διαταραχές	Έξαψη Υπόταση Αγγειίτιδα	Συχνή Όχι συχνή Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Αναπνευστικού συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωράκιου	Δύσπνοια, Ρινίτιδα Βήχας	Όχι συχνή Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Γαστρεντερικού συστήματος	Υπερπλασία ούλων Κοιλιακό άλγος, ναυτία Έμετος, δυσπεψία, γαστρίτιδα, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου, ξηροστομία, αλλοίωση της γεύσης, διάρροια, δυσκοιλιότητα Παγκρεατίτιδα	Πολύ σπάνια Συχνές  Όχι συχνή Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του Υποδόριου ιστού	Αγγειονευρωτικό οίδημα, Πολύμορφο ερύθημα Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα	Πολύ σπάνια  Όχι συχνή
Διαταραχές του Μυοσκελετικού συστήματος και του Συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία	Όχι συχνή
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης	Όχι συχνή
Διαταραχές του Αναπαραγωγικού συστήματος και του Μαστού	Ανικανότητα, γυναικομαστία	Όχι συχνή
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης	Οίδημα, Κόπωση Θωρακικό άλγος, Εξασθένιση, Άλγος, Κακουχία	Συχνή  Όχι συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων ALT, AST (κυρίως συνάδουσες με χολόσταση)	Πολύ σπάνια

## **Υπερδοσολογία**

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.

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 παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της ρύθμισης του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλομένων 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 την 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 αιμοδιύλυση δεν είναι πιθανόν να αποβεί χρήσιμη.

## **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κωδικός ATC: C08CA01

**Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** η αμλοδιπίνη είναι αναστολέας της εισόδου των ιόντων ασβεστίου (αναστολέας των βραδών 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 χαλαρωτική επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες 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 2 δράσεις:

- 1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηριόλια και κατά συνέπεια μειώνει τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο), το οποίο προσπαθεί να υπερνικήσει η καρδιά. Αυτή η αποφόρτιση της καρδιάς 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 αγγειοδιαστολή αυτή αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με επεισόδια στηθάγχης Prizmental.

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 την 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 κατασπάσεως του ST διαστήματος κατά 1 mm, ενώ μειώνει τόσο τη συχνότητα των στηθαγχικών 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 ως 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 αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας 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 καρδιοαγγειακή θνητότητα. Στον ίδιο πληθυσμό 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.

#### **Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες**

**Απορρόφηση:** μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται κορυφαίες πυκνότητες 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 αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί της άπαξ ημερήσια χορήγησης του. Σταθερές πυκνότητες του φαρμάκου στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά 7-8 ημέρες. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ, μετατρεπόμενη 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 ανμενόμενη για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

Χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας: η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται στους ασθενείς αυτούς.

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.

### **Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

#### **Καρκινογένεση**

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη δίαιτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5mg/kg. Η υψηλότερη δόση (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 επίμυς 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 ζευγάρισμα) 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.

### **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

#### **Κατάλογος με τα έκδοχα**

AMLODIL 5mg: microcrystalline cellulose, starch maize dried, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, gelatin, E171, E110 & E104.

AMLODIL 10mg: microcrystalline cellulose, starch maize dried, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, gelatin & E171.

**Ασυμβατότητες:** Καμία γνωστή.

**Διάρκεια ζωής:** 36 μήνες.

**Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:** Φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤ 25°C.

#### **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

AMLODIL 5 & 10mg: Κουτιά των 14 καψουλών σε blisters από PVC/Aluminium Foil.

**Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:** Δεν είναι απαραίτητες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

GAP A.E.

Αγησιλάου 46, 173 41

Αγ. Δημήτριος

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάψουλες 5mg: 41138/9-9-2009

Κάψουλες 10mg: 41139/9-9-2009

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Κάψουλες 5mg: 18-6-2004/9-9-2009

Κάψουλες 10mg: 18-6-2004/9-9-2009

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

10/2009