

# Amlodipine besilate/Norma®

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### (Sm.P.C.)

#### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Amlodipine Besilate/Norma®**

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

➤ **Amlodipine besilate/Norma® cap's 5mg/cap:** Κάθε καψάκιο περιέχει 5mg Αμλοδιπίνη/Amlodipine (ως Αμλοδιπίνη φαινυλοσουλφονική/Amlodipine besilate).

➤ **Amlodipine besilate/Norma® cap's 10mg/cap:** Κάθε καψάκιο περιέχει 10mg Αμλοδιπίνη/Amlodipine (ως Αμλοδιπίνη φαινυλοσουλφονική/Amlodipine besilate).

Amlodipine besilate (BANM, USAN) ή besilate (rINNM):

$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S = 567.1$

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

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια σκληρά.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:

-Ιδιοπαθής υπέρταση.

-Χρόνια σταθερή και αγγειοσπαστική στηθάγχη.

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Τόσο για την υπέρταση όσο και για την στηθάγχη η συνήθης αρχική δόση της αμλοδιπίνης 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.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγικά φάρμακα σε ασθενείς με στηθάγχη.

*Χρήση σε παιδιά και εφήβους*

Δεν συνιστάται η χρήση της αμλοδιπίνης σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών).

*Χρήση σε ηλικιωμένους*

Για τους ηλικιωμένους, συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα. Εν τούτοις, 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 σ' αυτούς τους ασθενείς.

Βλέπε και 4.4. «Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση».

#### *Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Γι' αυτό η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Η αμλοδιπίνη δεν αιμοδιωλίζεται (βλέπε λήμμα 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

#### **4.3. Αντενδείξεις:**

Η αμλοδιπίνη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαισθησία στα παράγωγα διυδροπυριδίνης, στην αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- Υπόταση βαριάς μορφής
- Shock συμπεριλαμβανομένου του καρδιογενούς shock
- Απόφραξη του χώρου εκροής της αριστεράς κοιλίας (αορτική στένωση υψηλού βαθμού)
- Ασταθή στηθάγχη (εξαιρείται η στηθάγχη Prinzmetal)
- Αιμοδυναμικά ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

**“ΠΡΟΣΟΧΗ”** Τα καψάκια των 5mg περιέχουν Ταρτραζίνη. Η Ταρτραζίνη μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις αλλεργικού τύπου (συμπεριλαμβανομένου και του βρογχικού άσθματος). Συχνά εμφανίζεται ευαισθητοποίηση (SENSITIVITY) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ασπιρίνη.

#### **4.4. Ιδιαίτερες 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 μελέτη (PRAISE-2) ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που περιελάμβανε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια βαριάς μορφής (βαθμού III και IV κατά NYHA) μη ισχαιμικής αιτιολογίας, υπήρξαν αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αλλά αυτό δεν κατέστη δυνατό να συσχετισθεί με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. 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 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 καθοριστεί. Το φάρμακο πρέπει επομένως να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς.

##### *Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς*

Η αύξηση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε λήμμα 5.1 «Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες»).

##### *Χρήση σε παιδιά*

Η αμλοδιπίνη δεν ενδείκνυται σε παιδιά.

##### *Χρήση σε νεφρική ανεπάρκεια*

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

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: *Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αμλοδιπίνη.***

*Αναστολείς CYP3A4:* Τα επίπεδα της αμλοδιπίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 22% και 50% κατά τη συγχορήγηση της με αναστολείς του CYP3A4 ερυθρομυκίνη σε νέους ασθενείς και διλτιαζέμη σε ηλικιωμένους, αντίστοιχα.

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. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. 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 στον συνδυασμό της αμλοδιπίνης και των αναστολέων CYP3A4. Δεν έχουν ωστόσο αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες να αποδίδονται σε αυτή την αλληλεπίδραση.

*Επαγωγείς CYP3A4:* Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγέων CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John Wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)] 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 η σιλденаφίλη (sildenafil) δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης.

#### ***Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα***

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στη δράση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων.

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:**

##### **Κύηση**

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

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έχουν δείξει τοξικότητα, εκτός από καθυστερημένη ημερομηνία τοκετού και παρατεταμένη διάρκεια τοκετού σε δόση 50 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στους ανθρώπους. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της αμλοδιπίνης σε έγκυες γυναίκες. Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η χρήση της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική.

##### **Γαλουχία**

Δεν είναι γνωστό εάν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. 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 τη συνέχιση ή μη του θηλασμού για το παιδί και τη συνέχιση ή μη της θεραπείας με

αμλοδιπίνη για τη μητέρα.

#### 4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

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.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:

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
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική αντίδραση: κνίδωση	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Πολύ σπάνια
	Αύξηση βάρους, μείωση βάρους	Όχι συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση	Σπάνια
	Αϋπνία, μεταβολές της διάθεσης (περιλαμβανομένων: άγχους, ευερεθιστότητας, κατάθλιψης)	Όχι συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία Ζάλη Κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)	Συχνή
	Τρόμος, δυσγευσία, λιποθυμία, υπαισθησία, παραισθησία	Όχι συχνή
	Υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)	Όχι συχνή

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνή
	Στηθαγχικό άλγος	Σπάνια
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής)	Πολύ σπάνια
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Συχνή
	Υπόταση	Όχι συχνή
	Αγγειίτιδα	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια, ρινίτιδα	Όχι συχνή
	Βήχας	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, ναυτία	Συχνές
	Έμετος, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων διάρροιας και δυσκοιλιότητας), ξηροστομία, αλλοίωση της γεύσης	Όχι συχνή
	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία ούλων.	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα*	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία	Πολύ σπάνια
	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός εξάνθημα	Όχι συχνή

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οίδημα κάτω άκρων	Συχνή
	Αρθραλγία, μυαλγία μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία	Όχι συχνή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Διαταραχή ούρησης, νυχτουρία συχνοουρία	Όχι συχνή
Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα, γυναικομαστία	Όχι συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα, κόπωση	Συχνή
	Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, άλγος, κακουχία	Όχι συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση του σωματικού βάρους, μείωση του σωματικού βάρους	Πολύ σπάνια

\*κυρίως συνυπάρχουν με χολόσταση

#### 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 αντανεκλαστική 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 την 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 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 τη χρήση τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να είναι χρήσιμη, για την εξουδετέρωση της επίδρασης 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 10mg έδειξε να μειώνει σημαντικά την απορρόφηση 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

## Κωδικός ATC: C08CA01

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Η 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 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 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 επιβραδύνουν 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 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 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 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 την κατάσταση του ST διαστήματος κατά 1mm, ενώ μειώνει τόσο τη συχνότητα των στηθαγγικών 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.

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 (MEA), 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 MEA, 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, παρόλο που δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα περιστατικά επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (βλ. λήμμα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»).

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 2,5-10mg/ημέρα (ανταγωνιστής ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40mg/ημέρα (αναστολέας του MEA) ως θεραπείες πρώτης εκλογής σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό χλωροθαλιδόνη 12.5-25 mg /ημέρα σε ήπια με μέτρια υπέρταση.

Σύνολο 33357 υπερτασικών ασθενών, 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 έναρξη στην μελέτη) ή ύπαρξη άλλων αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών νόσων (σύνολο 51,5%) διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35mg/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 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=0.20.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

### *Απορρόφηση*

Μετά την 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* κατέδειξαν 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 συνεχόμενες ημέρες.

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ, μετατρέπόμενη σε αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται δια μέσω των ούρων 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 της ημιπεριόδου ζωής 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 αιμοδιωλίζεται (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 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (σε ποντικούς, και 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 χρωματισμάτων.

#### Μελέτες αναπαραγωγής

Σε μελέτες με ζώα, αναφορικά με την αναπαραγωγή στους επίμυες, 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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων:**

➤ **Amlodipine Besilate/Norma® cap's 5mg/cap:** Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική/Cellulose microcrystalline, Άμυλο αραβοσίτου/Starch maize, Μαγνήσιο στεατικό/Magnesium stearate, Ζελατίνη/Gelatine, Τιτανίου διοξείδιο/Titanium dioxide E 171 CI 77891, Ταρτραζίνη/Tartrazine (yellow No. 5) E 102 CI 19140, Ερυθροσίνη/Erythrosine (red No.3) E 127 CI 45430, Κυανό/Patent blue V E 131 CI 42051.

➤ **Amlodipine Besilate/Norma® cap's 10mg/cap:** Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική/Cellulose microcrystalline, Άμυλο αραβοσίτου/Starch maize, Μαγνήσιο στεατικό/Magnesium stearate, Ζελατίνη/Gelatine, Τιτανίου διοξείδιο/Titanium dioxide E 171 CI 77891, Σιδήρου οξείδιο (κίτρινο)/Iron oxide (yellow) E 172 CI 77492, Σιδήρου οξείδιο (μέλαν)/Iron oxide (black) E 172 CI 77499, Νάτριο μεταδιθειώδες/Sodium metabisulfite

#### **6.2. Ασυμβατότητες:**

Καμία γνωστή

#### **6.3. Διάρκεια ζωής:**

36 μήνες για προϊόν διατηρημένο σύμφωνα με τις οδηγίες.

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

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

#### **6.5. Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη:**

Χάρτινο κουτί που περιέχει τρία Blisters των 10 κάψουλων και φύλλο οδηγιών χρήσεως. Bt x 30 (Blist. 3x10).

#### **6.6. Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού:**

Δεν είναι απαραίτητες

#### **6.7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:**

**NORMA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.**

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα,

τηλ.: 210-52.22.282, φάξ: 210-52.41.368,

email: [info@normahellas.gr](mailto:info@normahellas.gr), <http://www.normahellas.gr>.

### **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

➤ **Amlodipine Besilate/Norma® Caps 5mg/cap:** 36597/21-05-2009

➤ **Amlodipine Besilate/Norma® Caps 10mg/cap:** 36598/21-5-2009

### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

➤ **Amlodipine Besilate/Norma® Caps 5mg/cap:** 21-2-2006

➤ **Amlodipine Besilate/Norma® Caps 10mg/cap:** 21-2-2006

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Νοέμβριος 2010 (Σύμφωνα με τις εγκυκλίους του Ε.Ο.Φ. 72174/25-10-2010 & 29503/24-9-1984)

**NORMA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.**

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα

Τηλ: 210 52 22 282, Φαξ: 210 52 41 368

E-mail: [info@normahellas.gr](mailto:info@normahellas.gr)

<http://www.normahellas.gr>



SPC-2601601\_02-03