

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvalet

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική)
- Κάθε καψάκιο περιέχει 10 mg αμλοδιπίνη (ως αμλοδιπίνη βεσυλική)

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-(2aminomethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridine-3, 5-dicarboxylate benzenesulphonate

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό

5mg: Λευκοκίτρινα καψάκια, σκληρά

10mg: Γκρι καψάκια, σκληρά

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση

Χρόνια σταθερή και αγγειοσυσπαστική στηθάγχη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τόσο για την υπέρταση όσο και για τη 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 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 Norvalet 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 σ' αυτούς τους ασθενείς.

Βλέπε και λήμμα 4.4 "Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση".

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Δια τούτο η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση (βλέπε λήμμα 5.2 «Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες»).

4.3 Αντενδείξεις

Το Norvalet 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

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 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 στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη 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. Η αμλοδιπίνη 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 (βλ. λήμμα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες»).

Χρήση σε παιδιά

Η αμλοδιπίνη δεν ενδείκνυται για χρήση 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 της 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 τους 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 ετηρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ισχυροί αναστολείς CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να αυξήσουν 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. 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 στην αμλοδιπίνη. Η συγχορήγηση των επαγωγέων CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, St. John wort (Υπερικό / Βαλσαμόχορτο)) με την αμλοδιπίνη 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 της αμλοδιπίνης.

Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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 της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της αιθανόλης (αλκοόλη), 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 την 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 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 την 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: $\geq 1/1000$ 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, 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), κατάθλιψη	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 Λαβύρινθου	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	Αγγειο οίδημα, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία	Πολύ σπάνια
	Αλωπεκία, πορφύρα δυσχρωματισμός δέρματος αυξημένη εφίδρωση, κνησμός	Όχι συχνή
Διαταραχές του Μύοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού	Οιδήματα κάτω άκρων	Συχνή
	Αρθραλγία, μυαλγία, μυϊκές κράμπες, οσφυαλγία	Όχι συχνή
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, συχνουρία	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 σωματικού βάρους, μείωση 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 αντανακλαστική 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 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.

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 της αμλοδιπίνης 10mg 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

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 την δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης είσοδο ιόντων ασβεστίου προς το εσωτερικό των καρδιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών ινών.

Ο μηχανισμός της αντιυπερταστικής 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 2 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 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 κατάσπαση του ST διαστήματος κατά 1 mm, 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 αγγειοτενσίνης (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 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 (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 2.5-10 mg/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 έως μέτρια υπέρταση.

Σύνολο 33357 υπερτασικών ασθενών, ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαιοποιήθηκαν 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 στη 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 χλώροθαλιδόνη: 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 χλώροθαλιδόνη: RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=0.20.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου εντός 6-12 ωρών από τη 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 συνεχόμενες 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 της τελικής ημιπεριόδου ζωής της αποβολής του φαρμάκου επί ηλικιωμένων ασθενών. Η αύξηση της AUC και 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 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 δε συσχετίζονται με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση (βλέπε λήμμα 5.2 'Φαρμακοκινητικές ιδιότητες').

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας

Καρκινογένεση

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 mg, σε mg/m²) 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 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 ζευγάρι) σε ημερήσιες δόσεις μέχρι και 10 mg/kg (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, σε mg/m²).

*Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Καψάκια 5 mg/cap:

Πυρήνας δισκίου:

Cellulose microcrystalline

Starch maize

Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου:

Titanium dioxide (E171)

Quinoline yellow (E104)

Gelatin

Water

Καψάκια 10 mg/cap:

Πυρήνας δισκίου:

Cellulose microcrystalline

Starch maize

Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίου:

Iron oxide (black) (E172)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide (yellow) (E172)

Gelatin

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25^o C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Καψάκια σκληρά συσκευασμένα σε κυψέλες από PVC/Aluminium σε συσκευασίες των 14 ή 30 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν είναι απαραίτητες

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

ALET PHARMACEUTICALS ABEE

Αϊδινίου 26,

Χαϊδάρι

124 61, Αθήνα

Τηλ: 210 5698610

E-mail: info@aletpharmaceuticals.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5mg: 60622/10/25-2-2011

10mg: 60624/10/25-2-2011

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ /
ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

28-9-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ)ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25-10-2010