

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### PIDOLEN (Αμλοδιπίνη)

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PIDOLEN

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- ΚΑΨΑΚΙΑ, ΣΚΛΗΡΑ: 5 mg amlodipine(ως amlodipine besilate).
- ΚΑΨΑΚΙΑ, ΣΚΛΗΡΑ: 10 mg amlodipine(ως amlodipine besilate).

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

#### 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 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 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. 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 ακόμα καθορισθεί. Το φάρμακο πρέπει επομένως να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς. Βλέπε και 4.4 «Ειδικές 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. Δια τούτο η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς αυτούς στις συνήθεις δόσεις. Η αμλοδιπίνη δεν αποκρίνεται με αιμοκάθαρση (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 αριστερής 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 Ιδιαίτερες 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 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, υπήρξαν αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φάρμακου, αλλά αυτό δεν κατέστη δυνατό να συσχετισθεί με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (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 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 δόση στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμα καθορισθεί. Το φάρμακο πρέπει επομένως να χορηγείται με προσοχή σε 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 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 σχετίζονται 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 συγχορήγησή της με τους αναστολείς του CYP3A4 ερυθρομυκίνη σε νέους ασθενείς και διλτιαζέμη σε ηλικιωμένους, αντίστοιχα.

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. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι ισχυροί αναστολείς CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, 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 εικόνα 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 εικόνα της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της αιθανόλης (αλκοόλη), της βαρφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε 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 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 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 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 και αναφερθεί 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  $< 1/10000$ , Πολύ

σπάνιες: <1/10000.

<b>Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</b>	<b>Συχνότητα</b>
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 (συμπεριλαμβανομένων: άγχους, ευερεθιστότητας) κατάθλιψη	Όχι συχνή
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	Υπνηλία, Ζάλη, Κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)	Συχνή
	Τρόμος, Δυσγευσία, Λιποθυμία, Υπαισθησία, Παισθησία	Όχι συχνή
	Υπέρταση, Περιφερική νευροπάθεια	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές Διαταραχές	Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της δισλωπίας)	Όχι συχνή
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου	Εμβοές	Όχι συχνή
	Αίσθημα παλμών	Όχι συχνή
Καρδιακές Διαταραχές	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
	Παγκρεατίτιδα, Γαστρίτιδα, Υπερπλασία ούλων	Πολύ σπάνια
	Έμετος, Δυσπεψία, Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων διάρροιας και δυσκοιλιότητας), Ξηροστομία Αλλοίωση της γεύσης	Όχι συχνή
Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων	Ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα*	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού	Αγγειοοίδημα, Πολύμορφο ερύθημα, Κνίδωση, Αποφολιδωτική δερματίτιδα, Σύνδρομο Stevens Johnson, Οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία,	Πολύ σπάνια
	Αλωπεκία, Πορφύρα Δυσχρωματισμός δέρματος Αυξημένη εφίδρωση Κνησμός	Όχι συχνή
	Εξάνθημα	
Διαταραχές του Μυοσκελετικού 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 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.

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 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 ένα 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 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 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 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 τον 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 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 μια 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 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, διπλή-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 (αναστολέας του ΜΕΑ) 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 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 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 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 τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μεταξύ 6 - 12 ωρών από της χορηγήσεως 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 χορήγηση 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 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 απομακρύνεται με αιμοκάθαρση (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 (για τους ποντικούς, όμοια και για τους αρουραίους δύο φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg, 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 επίμυες, μετά από χορηγία 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 μέρες και τα θηλυκά για 14 μέρες πριν το ζευγάρισμα) σε ημερήσιες δόσεις μέχρι και 10 mg/kg (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, σε mg/m<sup>2</sup>).

\*Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 Kg.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Έκδοχα**

Cellulose microcrystalline, Maize starch pregelatinized, Magnesium stearate.

Σύνθεση κάψουλας PIDOLEN® 5mg/cap: Gelatine, Titanium dioxide E 171, Quinoline yellow E 104, Iron oxide yellow E 172.

Σύνθεση κάψουλας PIDOLEN® 10mg/cap: Gelatine, Titanium dioxide E 171, Quinoline yellow E 104, Orange yellow E 110.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

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

**Pidolen® 5mg:** 14 κίτρινα σκληρά καψάκια σε κουτί από λιθογραφημένο χαρτόνι πολυτελείας. Το καψάκια φέρονται συσκευασμένα σε ένα blister από διαφανές PVC/PVDC-φύλλο αλουμινίου, μαζί με το φύλλο οδηγιών για το χρήστη.

30 κίτρινα σκληρά καψάκια σε κουτί από λιθογραφημένο χαρτόνι πολυτελείας. Τα καψάκια φέρονται συσκευασμένα σε ένα blister από διαφανές PVC/PVDC-φύλλο αλουμινίου, μαζί με το φύλλο οδηγιών για το χρήστη.

**Pidolen® 10mg:** 14 πορτοκαλόχρωμα σκληρά καψάκια σε κουτί από λιθογραφημένο χαρτόνι πολυτελείας. Το καψάκια φέρονται συσκευασμένα σε ένα blister από διαφανές PVC/PVDC-φύλλο αλουμινίου, μαζί με το φύλλο οδηγιών για το χρήστη.

30 πορτοκαλόχρωμα σκληρά καψάκια σε κουτί από λιθογραφημένο χαρτόνι πολυτελείας. Το καψάκια φέρονται συσκευασμένα σε ένα blister από διαφανές PVC/PVDC-φύλλο αλουμινίου, μαζί με το φύλλο οδηγιών για το χρήστη.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Δεν είναι απαραίτητες

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΕΞ Α.Ε

Λ. Κηφισού 132, 12131 Περιστέρι,

Τηλ. 210 5199200 Φαξ. 210 5144279

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

33818/08/17-8-2009

33820/08/17-8-2009

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

17-8-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

25-10-2010