

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NORDEX®/MEDICAL PHARMAQUALITY 5 mg δισκία  
NORDEX®/MEDICAL PHARMAQUALITY 10 mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει amlodipine besilate ισοδύναμο με 5 mg αμλοδιπίνης.  
Κάθε δισκίο περιέχει amlodipine besilate ισοδύναμο με 10 mg αμλοδιπίνης.

#### Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση  
Χρόνια σταθερή στηθάγχη  
Αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (στηθάγχη Prinzmetal)

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

##### Ενήλικες

Τόσο για την υπέρταση όσο και για τη στηθάγχη η συνήθης αρχική δόση είναι 5 mg NORDEX®/MEDICAL PHARMAQUALITY άπαξ ημερησίως, η οποία μπορεί να αυξηθεί στη μέγιστη δόση των 10 mg, ανάλογα με την εξατομικευμένη ανταπόκριση του ασθενή.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, το NORDEX®/MEDICAL PHARMAQUALITY μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα θειαζιδικό διουρητικό, α-αποκλειστή, β-αποκλειστή ή με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Στη στηθάγχη, το NORDEX®/MEDICAL PHARMAQUALITY μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιστηθαγγικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε ασθενείς με στηθάγχη που είναι ανθεκτικοί σε νιτρώδη και/ή σε επαρκείς δόσεις β-αποκλειστών.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχρόνηση θειαζιδικών διουρητικών, β-αποκλειστών και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

##### Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Το NORDEX®/MEDICAL PHARMAQUALITY, όταν χρησιμοποιείται σε παρόμοιες δόσεις σε ηλικιωμένους ή νεότερους ασθενείς, είναι εξίσου καλά ανεκτό. Για τους ηλικιωμένους, συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα, εντούτοις, αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Η συνιστώμενη δοσολογία δεν έχει ακόμη καθοριστεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ως εκ τούτου η επιλογή της δόσης πρέπει να γίνεται με προσοχή και πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν έχει μελετηθεί σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης πρέπει να ξεκινά στη χαμηλότερη δόση και να τιτλοποιείται αργά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δε συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, συνεπώς συνιστώνται τα συνήθη δοσολογικά σχήματα. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται μέσω αιμοδιύλισης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Παιδιά και έφηβοι με υπέρταση ηλικίας από 6 έως 17 ετών

Η συνιστώμενη αντιυπερτασική από του στόματος δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 -17 ετών είναι 2,5 mg άπαξ ημερησίως ως αρχική δόση, με δυνατότητα τιτλοποίησης έως 5 mg άπαξ ημερησίως, εάν δεν επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος για την αρτηριακή πίεση μετά από 4 εβδομάδες. Δόσεις που υπερβαίνουν τα 5 mg ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Δόσεις αμλοδιπίνης 2,5 mg δεν είναι εφικτές με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### *Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Δισκίο για από του στόματος χορήγηση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Η αμλοδιπίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπερευαισθησία στα παράγωγα της διυδροπυριδίνης, στην αμλοδιπίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- υπόταση σοβαρής μορφής.
- καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης της καρδιογενούς καταπληξίας).
- απόφραξη του χώρου εκροής της αριστεράς κοιλίας (π.χ. αορτική στένωση υψηλού βαθμού).
- 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 έχουν ακόμα προσδιοριστεί.

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή. Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη επίπτωση πνευμονικού οιδήματος στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη ήταν αυξημένη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα.

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Η συνιστώμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει καθοριστεί. Η χορήγηση της αμλοδιπίνης πρέπει επομένως να ξεκινά από το χαμηλότερο σημείο του δοσολογικού εύρους και πρέπει να δίνεται προσοχή τόσο κατά την αρχική θεραπεία όσο και όταν αυξάνεται η δόση. Μπορεί να χρειαστεί βραδεία τιτλοποίηση και προσεκτική παρακολούθηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αύξηση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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 δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται μέσω αμοδιύλισης.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αμλοδιπίνη

##### *Αναστολείς του CYP3A4*

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς, μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας.

##### *Επαγωγείς του CYP3A4*

Με τη συγχορήγηση γνωστών επαγωγών του CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλλει. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο ρύθμισης της δόσης τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη φαρμακευτική χορήγηση, ιδιαιτέρως με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 [π.χ. ριφαμπικίνη, St. John's wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)].

Η χορήγηση της αμλοδιπίνης με γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ δε συνιστάται, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

##### *Δαντρολένιο (έγχυση)*

Μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και δαντρολενίου ενδοφλεβίως σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή κατέρρευση σχετιζόμενη με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης αναστολέων διαύλων του ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

#### Επιδράσεις της αμλοδιπίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η επίδραση της αμλοδιπίνης στη μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι αθροιστική στη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων με αντιυπερτασικές ιδιότητες.

#### *Τακρόλιμους*

Υπάρχει κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται αμλοδιπίνη, ωστόσο ο μηχανισμός φαρμακοκινητικής αυτής της αλληλεπίδρασης δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Για την αποφυγή τοξικότητας από το τακρόλιμους, κατά τη χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τακρόλιμους πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του τακρόλιμους στο αίμα και να προσαρμόζεται η δόση του, όταν απαιτείται.

#### *Μηχανιστικός στόχος των αναστολέων ραπαμυκίνης (mTOR)*

Οι αναστολείς mTOR όπως το σιρόλιμους, το τεμισιρόλιμους και το εβερόλιμους είναι υποστρώματα του CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Κατά την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

#### *Κυκλοσπορίνη*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με την κυκλοσπορίνη και την αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς, εξαιρούμενων των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, στους οποίους παρατηρήθηκαν διάφορα επίπεδα αύξησης (κατά μέσο όρο 0% - 40%) της ελάχιστης συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων κυκλοσπορίνης των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού που λαμβάνουν αμλοδιπίνη, και η δόση της κυκλοσπορίνης θα πρέπει να μειώνεται όπως απαιτείται.

#### *Σιμβαστατίνη*

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση 77% της έκθεσης σε σιμβαστατίνη συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο σιμβαστατίνης. Η δόση της σιμβαστατίνης πρέπει να περιορίζεται σε 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη.

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

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά την διάρκεια της κύησης σε ανθρώπους δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της κύησης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο.

### Θηλασμός

Η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το ποσοστό της μητρικής δόσης που λαμβάνεται από το βρέφος έχει εκτιμηθεί με διάστημα μεταξύ 1<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τεταρτημορίου 3 – 7%, με μέγιστο 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα βρέφη δεν είναι γνωστή. Θα 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/διακοπή του θηλασμού και τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με αμλοδιπίνη.

### Γονιμότητα

Σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες βιοχημικές μεταβολές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις 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 έχει επηρεασθεί. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, ναυτία, οίδημα του αστραγάλου, οίδημα και κόπωση.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη, στις ακόλουθες συχνότητες: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $\leq 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $\leq 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b><u>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</u></b>	<b><u>Συχνότητα</u></b>	<b><u>Ανεπιθύμητες Ενέργειες</u></b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Πολύ σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Πολύ σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	Όχι συχνές	Κατάθλιψη, μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους), αϋπνία
	Σπάνιες	Σύγχυση

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Συχνές	Υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)
	Όχι συχνές	Τρόμος, δυσγευσία, συγκοπή, υπαισθησία, παραισθησία
	Πολύ σπάνιες	Υπερτονία, περιφερική νευροπάθεια
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Συχνές	Οπτικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της διπλωπίας)
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	Όχι συχνές	Εμβοές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Συχνές	Αίσθημα παλμών
	Όχι συχνές	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων της βραδυκαρδίας, της κοιλιακής ταχυκαρδίας και της κολπικής μαρμαρυγής)
	Πολύ σπάνιες	Έμφραγμα του μυοκαρδίου
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Συχνές	Έξαψη
	Όχι συχνές	Υπόταση
	Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Συχνές	Δύσπνοια
	Όχι συχνές	Βήχας, ρινίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, δυσπεψία, μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου (συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας)
	Όχι συχνές	Έμετος, ξηροστομία
	Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, υπερπλασία σύλων
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Πολύ σπάνιες	Ηπατίτιδα, ίκτερος, ηπατικά ένζυμα αυξημένα*
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Όχι συχνές	Αλωπεκία, πορφύρα, δυσχρωματισμός δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση

	Πολύ σπάνιες	Αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens Johnson, οίδημα Quincke, φωτοευαισθησία
	Μη γνωστές	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Συχνές	Οίδημα αστραγάλων, μυϊκές κράμπες
	Όχι συχνές	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Όχι συχνές	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης
<b>Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Όχι συχνές	Ανικανότητα, γυναιοκομαστία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Πολύ συχνές	Οίδημα
	Συχνές	Κόπωση, εξασθένιση
	Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, άλγος, κακουχία
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Όχι συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο, σωματικό βάρος μειωμένο

\* κυρίως συμβατά με χολόσταση

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις έχει αναφερθεί εξωπυραμидικό σύνδρομο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του:

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία υπερδοσολογίας από πρόθεση στον άνθρωπο είναι περιορισμένη.

### Συμπτώματα

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να οδηγήσει σε έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σημαντικής και πιθανώς παρατεταμένης υπότασης, μέχρι και συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας με θανατηφόρο αποτέλεσμα.

### Θεραπεία

Η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανόμενης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της προσοχής στη ρύθμιση του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλόμενων ούρων.

Η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών μπορεί 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 αναστροφή των επιδράσεων του αποκλεισμού των διαύλων 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 10 mg, 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**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, επιλεκτικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου με αγγειακή κυρίως επίδραση.

Κωδικός ATC: C08CA01

Η αμλοδιπίνη είναι ένας αναστολέας της εισόδου των ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (αποκλειστής 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 και αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων.

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 ανακουφίζει 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), έναντι του οποίου λειτουργεί η καρδιά. Από τη στιγμή που ο καρδιακός ρυθμός παραμένει σταθερός, η ελάττωση του φορτίου της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και τις απαιτήσεις αυτού σε οξυγόνο.

2) Επίσης, ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανώς αφορά και τη διαστολή των κυρίων κλάδων των στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριολίων, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε ισχαιμικές περιοχές. Η διαστολή αυτή αυξάνει την διανομή



οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (Prinzmetal's ή variant στηθάγχη).

Σε ασθενείς με υπέρταση, η άπαξ ημερήσια δόση του φαρμάκου εξασφαλίζει κλινικά σημαντικές μειώσεις 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, η οξεία υπόταση δεν αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της χορήγησης της αμλοδιπίνης.

Σε ασθενείς με στηθάγχη, η άπαξ ημερήσια χορήγηση της αμλοδιπίνης αυξάνει τον ολικό χρόνο άσκησης, το χρόνο μέχρι έναρξης της στηθάγχης και το χρόνο μέχρι την κατάσπαση του ST διαστήματος κατά 1 mm, ενώ μειώνει τόσο τη συχνότητα των στηθαγχικών παροξυσμών, όσο και την κατανάλωση των δισκίων γλυκερίνης τρινιτρικής.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συσχετισθεί με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη μεταβολική επίδραση ή μεταβολές στα λιπίδια του πλάσματος και είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

#### Χρήση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην πρόληψη κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αξιολογήθηκε σε μια ανεξάρτητη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 1997 ασθενείς (Σύγκριση της Αμλοδιπίνης έναντι της Εναλαπρίλης για τον Περιορισμό των Θρομβωτικών Συμβαμάτων- Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT). Από αυτούς τους ασθενείς, οι 663 ήταν υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη 5-10 mg, οι 673 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με εναλαπρίλη 10-20 mg και οι 655 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, επιπροσθέτως της καθιερωμένης θεραπείας με στατίνες, β-αποκλειστές, διουρητικά και ασπιρίνη, για 2 έτη. Τα κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας παρατίθενται στον Πίνακα 1. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με αμλοδιπίνη σχετιζόταν με λιγότερες εισαγωγές σε νοσοκομείο για στηθάγχη και διαδικασίες επαναγγείωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

**Πίνακας 1. Επίπτωση κλινικά σημαντικών αποτελεσμάτων για τη μελέτη CAMELOT**

Αποτελέσματα	<u>Αναλογία καρδιαγγειακών συμβαμάτων,</u>			<u>Αμλοδιπίνη έναντι Εικονικού</u>	Τιμή <i>P</i>
	Αμλοδιπίνη	Εικονικό φάρμακο	Εναλαπρίλη	<u>φαρμάκου</u>	
				Αναλογία Κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης - CI)	
<u>Πρωτεύον Τελικό Σημείο</u>					
Ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Επιμέρους Στοιχεία</u>					
Στεφανιαία επαναγγείωση	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για στηθάγχη	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

Θάνατος αποδιδόμενος σε καρδιαγγειακά αίτια	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Εισαγωγή στο νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Καρδιακή ανακοπή για την οποία πραγματοποιήθηκε ανάνηψη	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Νεοεμφανιζόμενη περιφερική αγγειοπάθεια	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

#### 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 α-MEA έδειξε ότι η αμλοδιπίνη δεν προκάλεσε αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας ή συνδυασμένης θνησιμότητας και νοσηρότητας στην 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 α-MEA, δακτυλίτιδας και διουρητικών, η αμλοδιπίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Στον ίδιο πληθυσμό, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος.

#### Κλινική δοκιμή χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (Treatment to prevent heart attack trial - ALLHAT)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, 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 (αποκλειστής διαύλων ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (α-MEA) ως θεραπείες πρώτης εκλογής, σε σύγκριση με θεραπεία με το θειαζιδικό διουρητικό χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα, σε ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Συνολικά, 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών ή άνω, τυχαιοποιήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για 4,9 χρόνια (μέση τιμή). Οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (> 6 μήνες πριν από την ένταξη στην μελέτη) ή υπαρξη άλλης μορφής αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου (σύνολο 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διαγνωσμένης με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχογράφημα καρδιάς (20,9%), ενεργοί καπνιστές (21,9%).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο συνδυασμός των θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων 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. Μεταξύ των

δευτερευόντων τελικών σημείων, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (μέρος ενός σύνθετου συνδυαστικού καρδιαγγειακού τελικού σημείου) ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της αμλοδιπίνης συγκριτικά με την ομάδα της χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, μεταξύ της θεραπείας με αμλοδιπίνη και της θεραπείας με χλωροθαλιδόνη: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p = 0,20$ .

#### Χρήση σε παιδιά (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 268 παιδιά ηλικίας 6-17 ετών, κυρίως με δευτερογενή υπέρταση, η σύγκριση μιας δόσης αμλοδιπίνης 2,5 mg και μιας δόσης αμλοδιπίνης 5,0 mg με εικονικό φάρμακο, έδειξε ότι και οι δύο δόσεις μείωσαν τη Συστολική Αρτηριακή Πίεση σημαντικά περισσότερο απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της αμλοδιπίνης στην ανάπτυξη, εφηβεία και γενική ανάπτυξη δεν έχουν μελετηθεί. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην θεραπεία κατά την παιδική ηλικία για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, επίσης δεν έχει καθιερωθεί.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση, κατανομή, δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος: Μετά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων από το στόμα, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλά και δημιουργούνται μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου μεταξύ 6-12 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπολογίστηκε ότι κυμαίνεται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι περίπου 97,5% της κυκλοφορούσης αμλοδιπίνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

#### Βιομετασχηματισμός/αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της αποβολής από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και δικαιολογεί την άπαξ ημερήσια χορήγηση. 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.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, που έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

#### Ηλικιωμένοι

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 AUC και του τελικού χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και του χρόνου ημιζωής της αποβολής του φαρμάκου σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού πραγματοποιήθηκε σε 74 υπερτασικά παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών (με 34 ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών και 28 ασθενείς ηλικίας 13 έως 17 ετών), τα οποία λάμβαναν αμλοδιπίνη μεταξύ 1,25 και 20 mg, χορηγούμενη είτε

άπαξ είτε δύο φορές ημερησίως. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών και σε εφήβους ηλικίας 13-17 ετών η τυπική κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης δόσης (CL/F) ήταν 22,5 και 27,4 L/hr αντίστοιχα στους άρρενες και 16,4 και 21,3 L/hr αντίστοιχα στα θήλεα. Μεγάλες διακυμάνσεις στην έκθεση παρατηρήθηκαν μεταξύ των ατόμων. Δεδομένα που αναφέρθηκαν για παιδιά κάτω των 6 ετών είναι περιορισμένα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βάσει mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη βρεφική επιβίωση.

#### Δυσλειτουργία γονιμότητας

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης των 10 mg στον άνθρωπο, βάσει mg/m<sup>2</sup>). Σε μία άλλη μελέτη σε επίμυες κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε amlodipine besilate για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα, καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδης και των κυττάρων Sertoli.

#### Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Δεν υπήρξαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες, 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 μύες, όμοια και για τους επίμυες δύο φορές\* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg, βάσει mg/m<sup>2</sup>) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.

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

\* Σύμφωνα με βάρος ασθενούς ίσο με 50 kg.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Δισκία 5mg & 10mg:

Cellulose microcrystalline, Calcium phosphate dibasic, Sodium starch glycollate, Magnesium stearate.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη.

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

Κουτιά που περιέχουν 14 δισκία σε συσκευασία blister PVC/PVDC

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

#### **MEDICAL PHARMAQUALITY ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.**

Ελαιών 54, 145 64,  
Ν. Κηφισιά, Αθήνα,  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 3506000  
Fax: +30 210 3506195  
E-mail: [medical@medicalpq.gr](mailto:medical@medicalpq.gr)

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

5 mg/TAB: 27348/15-05-2013  
10 mg/TAB: 36400/15-05-2013

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

08-11-2004 / 23-09-2009

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**