

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ AGGOVASK

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Aggovask

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Καψάκια, σκληρά: 5 mg amlodipine (ως amlodipine besylate 6,944mg)
- Καψάκια, σκληρά: 10 mg amlodipine (ως amlodipine besylate 13,889mg)

Amlodipine Besylate (BANM, USAN) ή Besilate (rINNM):

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S=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 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 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 συστασόμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Το φάρμακο πρέπει επομένως να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς.

Βλέπε και 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 αιμοδιυλίζεται, (βλέπε λήμμα 5.2 «Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες»).

4.3 Αντενδείξεις

Η αμλοδιπίνη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- υπόταση βαριάς μορφής
- shock συμπεριλαμβανομένου του καρδιογενούς shock
- υπερευαισθησία στα παράγωγα διυδροπυριδίνης, στην αμλοδιπίνη ή σε οποιοδήποτε από τα εκδόχα
- κλινικά σημαντική αορτική στένωση
- ασταθής στηθάγχη (εξαιρείται η στηθάγχη Prinzmetal)

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 περιελάμβανε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια βαριάς μορφής (βαθμού III και IV κατά NYHA), μη ισχυαμικής αιτιολογίας, η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένες αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδηματος, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, αλλά αυτό δεν κατέστη δυνατό να συσχετιστεί με επιδείνωση των συμπτωμάτων (βλέπε το 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 ημεριόδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η δε συστασόμενη δοσολογία στους ασθενείς αυτούς δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Το φάρμακο πρέπει επομένως να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην αμλοδιπίνη

**Αναστολείς CYP3A4:** Μια μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς έχει αποδείξει ότι η διλταζέμη αναστέλλει το μεταβολισμό της αμλοδιπίνης, ενδοχόμενος μέσω των ενζύμων CYP3A4. Αφού η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα αυξάνεται κατά περίπου 50%, αυξάνεται και η δράση της. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ισχυρότεροι αναστολείς CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, πρακοναζόλη, ριτοναβίρη) αυξάνουν τη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα, σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η διλταζέμη. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στο συνδυασμό της αμλοδιπίνης και των αναστολέων CYP3A4.

**Επαγωγείς CYP3A4:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των επαγωγών CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, St John wort (Υπερικόβα/Βαλσαμόχορτο) στην αμλοδιπίνη. Η συγχρηρήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στο συνδυασμό της αμλοδιπίνης και των επαγωγών 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 σκευάσματα.

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική εικόνα της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαρφαρίνης ή της κλοπιδογρίνης. Η αμλοδιπίνη δεν επηρεάζει τις εργαστηριακές δοκιμασίες.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της αμλοδιπίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα, έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε υψηλές δόσεις (βλέπε λήμμα 5.3 «Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια»). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η αμλοδιπίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο.

Δεν είναι γνωστό εάν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνιστάται η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμλοδιπίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Σε ασθενείς που υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία προερχόμενη από την αμλοδιπίνη, η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να έχει επηρεασθεί.

4.8 Ανειθύμυτες 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 ανειθύμυτες ενέργειες, οι οποίες καταγράφονται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος και τις συχνότητες εμφάνισης βάσει MedDRA, ως εξής: Πολύ συχνές: ≥ 1/10, Συχνές: ≥ 1/100 και < 1/10, Όχι συχνές: ≥ 1/1.000 και < 1/100, Σπάνιες: ≥ 1/10.000 και < 1/1.000, Πολύ Σπάνιες: < 1/10.000.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Ανειθύμυτες Ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του Αιμοποιητικού και του Λεμφικού συστήματος	Λευκοπένια	Πολύ σπάνια
	Θρομβοπενία	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος	Αλλεργική αντίδραση: κνίδωση	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Μεταβολισμού και της Θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Πολύ σπάνια
	Αύξηση βάρους	Όχι συχνή
	Μείωση βάρους	Όχι συχνή
Ψυχιατρικές Διαταραχές	Αϋπνία	Όχι συχνή
	Μεταβολές της διάθεσης (περιλαμβανομένων: άγχους, ευερεθιστότητας, κατάθλιψης)	Όχι συχνή
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	Υπνηλία	Συχνή
	Ζάλη	Συχνή
	Κεφαλαλγία	Συχνή
	Τρόμος	Όχι συχνή
	Υπαισθησία, παραισθησία	Όχι συχνή
	Υπερτονία	Πολύ σπάνια
	Περιφερική νευροπάθεια	Πολύ σπάνια
Οφθαλμικές Διαταραχές	Οπτικές διαταραχές	Όχι συχνή
Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου	Εμβοές	Όχι συχνή
	Αίσθημα παλμών	Συχνή
Καρδιακές Διαταραχές	Συγκοπή	Όχι συχνή
	Στηθαγγικό άλγος	Σπάνια
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Πολύ σπάνια
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής)	Πολύ σπάνια
Αγγειακές Διαταραχές	Έξαψη	Συχνή
	Υπόταση	Όχι συχνή
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του Μεσοθωρακίου	Αγγειίτιδα	Πολύ σπάνια
	Δύσπνοια	Όχι συχνή
	Ρινίτιδα	Όχι συχνή
	Βήχας	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος	Υπερπλασία ούλων	Πολύ σπάνια
	Κοιλιακό άλγος, ναυτία	Συχνές
	Έμετος	Όχι συχνή
	Δυσπεψία, γαστρίτιδα	Όχι συχνή
	Μεταβολή στις συνήθειες του Εντέρου	Όχι συχνή
	Ξηροστομία	Όχι συχνή
	Αλλοίωση της γεύσης	Όχι συχνή
	Διάρροια, δυσκοιλιότητα	Όχι συχνή
	Παγκρεατίτιδα	Πολύ σπάνια
	Διαταραχές του Ήπατος και των Χοληφόρων	Ηπατίτιδα, χολστατικός ίκτερος
Διαταραχές του Δέρματος και του Υποδόριου Ιστού	Αγγειονευρωτικό οίδημα	Πολύ σπάνια
	Πολύμορφο ερύθημα	Πολύ σπάνια
	Αλωπεκία	Όχι συχνή
	Παρφύρα	Όχι συχνή
	Δυσχρωματισμός δέρματος	Όχι συχνή
	Αυξημένη εφίδρωση	Όχι συχνή
	Κνησμός	Όχι συχνή
Εξάνθημα	Όχι συχνή	
Διαταραχές του Μυοσκελετικού Συστήματος και του Συνδετικού Ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία	Όχι συχνή
	Μυϊκές κράμπες	Όχι συχνή
	Οσφυαλγία	Όχι συχνή
Διαταραχές των Νεφρών και των Ουροφόρων Οδών	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία αυξημένη συχνότητα ούρησης	Όχι συχνή
	Ανικανότητα	Όχι συχνή
Διαταραχές Αναπαραγωγικού Συστήματος και του Μαστού	Γυναικομαστία	Όχι συχνή
	Οίδημα	Συχνή
Γενικές Διαταραχές και Καταστάσεις της Οδού Χορήγησης	Κόπωση	Συχνή
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνή
	Εξασθένηση	Όχι συχνή
	Άλγος	Όχι συχνή
	Κακουχία	Όχι συχνή
	Παρακλινικές Εξετάσεις	Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων ALT, AST (κυρίως συνάδουσες Με χολόσταση)

4.9 Υπερδοσολογία

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.

Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές αμέσως μετά ή μέχρι και 2 ώρες μετά τη λήψη αμλοδιπίνης 10 mg έδειξε να μειώνει σημαντικά την απορρόφηση του φαρμάκου. Η πύση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης της αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστηκή 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 απο-

βαλλόμενων ούρων. Η χορήγηση αγγειοσπαστικών ουσιών δυνατόν να είναι χρήσιμη για την αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για της χρήση τους. Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου μπορεί να είναι χρήσιμη για την εξουδετέρωση της επίδρασης των ανταγωνιστών του ασβεστίου.

Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αμιοδιπίνη δεν είναι πιθανόν να αποβεί χρήσιμη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 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 αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε άμεση επίδραση στη χάλασση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός δια του οποίου η αμλοδιπίνη βελτιώνει τη σπθάγγη δεν έχει πλήρως καθοριστεί αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το ολικό ισχυμικό φορτίο με τις ακόλουθες 2 δράσεις:

- 1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηρίδια 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 ισχυμικού μυοκαρδίου. Η διαστολή αυτή αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με επεισόδια σπθάγγης Prinzmetal.

Σε ασθενείς με υπέρταση η άπαξ ημερησίως χορήγηση του φαρμάκου εξασφαλίζει κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπια 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 σπθάγγη η άπαξ ημερησία χορήγηση της αμλοδιπίνης αυξάνει τον ολικό χρόνο άσκησης, το χρόνο μέχρι έναρξης της σπθάγγης και το χρόνο μέχρι την κατάσπαση του ST διαστήματος κατά 1 mm, ενώ μειώνει τόσο τη συχνότητα των σπθαγγικών παροξυσμών, όσο και την κατανάλωση των διακίων νιτρογλυκερίνης.

*Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια*

Αμμοδιπινικές 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 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 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 υποκειμενη ισχυμική 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»).

### 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 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 ημερησία 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 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 αμιοδιπίζεται (βλέπε λήμμα 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

**Καρκινογένεση**

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερησία 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.

**Μεταλλαξιγένεση**

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

**Μελέτες αναπαραγωγής**

Σε μελέτες με ζώα, αναφορικά με την αναπαραγωγή στους επίμους, 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 ζευγάρωμα) σε ημερησίες 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:

- a) Aggovask 5mg: Cellulose microcrystalline, starch maize, magnesium stearate  
Κέλυφος καψακίου: Gelatine, Titanium dioxide E 171, Cl 77891, Quinoline yellow E104, Cl 47005, Sodium betabisulfite.
- β) Aggovask 10mg: Cellulose microcrystalline, starch maize, magnesium stearate  
Κέλυφος καψακίου: Gelatine, Titanium dioxide E 171, Cl 77891, Iron oxide (yellow) E172, Cl 77492, Iron oxide (black) E172, Cl 77499, Sodium betabisulfite.

### 6.2 Ασυμβατότητες Καμία γνωστή.

### 6.3 Διάρκεια ζωής: 36 μήνες

### 6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤25°C

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- a) Aggovask 5mg: κουτί που περιέχει 14 σκληρά καψάκια των 5mg σε blister (BLIST 1X14 και BLIST 2X7).
- β) Aggovask 10mg: κουτί που περιέχει 14 σκληρά καψάκια των 10mg σε blister (BLIST 1X14 και BLIST 1X7).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν είναι απαραίτητες.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

PROTON PHARMA A.E. ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ,  
Αχαΐας 4 και Τροϊζηνίας 145 64 N. Κηφισιά, Αττική, Τηλ.: 210-6254175, Fax: 210-6254190,  
e-mail: proton@protonpharma.gr.

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Aggovask 5mg: 12069/21-2-2006  
Aggovask 10mg: 12070/21-2-2006

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

21-2-2006

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: -