



European Medicines Agency

Λονδίνο, 27 Απριλίου 2004
EMEA/CPMP/0540/04

**ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ (CPMP)
ΓΝΩΜΗ ΣΕ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ 29
Talam**

Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN): **Amlodipine**

ΙΣΤΟΡΙΚΟ*

Η Amlodipine ενδείκνυται για χρήση στην υπέρταση και τη σταθερή στηθάγχη.

Ο αιτών υπέβαλε αίτηση αμοιβαίας αναγνώρισης για την μηλεϊνική αμλοδιπίνη, βάσει της άδειας κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από τη Σουηδία στις 21 Φεβρουαρίου 2003. Η αίτηση υποβλήθηκε στη Γερμανία ως το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος. Ο φάκελος υποβλήθηκε ως συνοπτική αίτηση, σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 σημείο α' εδάφιο (iii) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε, στο πλαίσιο της λεγόμενης «αίτησης γενικού φαρμάκου». Η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ξεκίνησε στις 18 Ιουνίου 2003.

Στις 16 Σεπτεμβρίου 2003, η Γερμανία υπέβαλε στον EMEA παραπεμπτικό σύμφωνα με το άρθρο 29 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε. Η παραπομπή από τη Γερμανία αφορούσε κυρίως το γεγονός ότι η ασυμβατότητα μεταξύ της λακτόζης ως εκδόχου της επιλεγμένης σύνθεσης και του δραστικού συστατικού, καθώς και οι προσμεμίξεις στο ίδιο το δραστικό συστατικό οδήγησαν σε προσμεμίξεις στο τελικό προϊόν, οι οποίες θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί.

Η διαδικασία παραπομπής ξεκίνησε στις 25 Σεπτεμβρίου 2003. Ο εισηγητής και συνεισηγητής που διορίστηκαν ήταν ο Δρ. L Robert και ο Δρ. F. Lekkerkerker, αντίστοιχα. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε γραπτές εξηγήσεις στις 14 Οκτωβρίου 2003.

Στη διάρκεια της συνεδρίασης τον Ιανουάριο του 2004, η CPMP, υπό το φως των συνολικών δεδομένων που είχαν υποβληθεί και της επιστημονικής συζήτησης που διεξήγαγε, εξέφρασε τη γνώμη ότι, αν και η ανάπτυξη του προϊόντος όπως και η παρουσία προσμεμίξεων που θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί δημιουργούν σοβαρούς λόγους ανησυχίας ως προς την ποιότητα, δεν φαίνεται να συντρέχει λόγος ανησυχίας όσον αφορά την εικόνα προσμεμίξεων του συγκεκριμένου προϊόντος, βάσει των τοξικολογικών μελετών που παρείχε η εταιρεία. Με το πέρας της διαδικασίας διαιτησίας, η αναλογία ωφέλειας/κινδύνου για το εν λόγω προϊόν παραμένει ευνοϊκή και αμετάβλητη. Στις 20 Ιανουαρίου 2004 εκδόθηκε θετική γνώμη. Κατά τη στιγμή έκδοσης της γνώμης της CPMP εξακολουθούσαν να υφίστανται μία σειρά από ελάσσονος σημασίας ανησυχίες αναφορικά με την ποιότητα, που δεν επηρέαζαν την ισορροπία ωφέλειας/κινδύνου του προϊόντος. Ως εκ τούτου, η CPMP πρότεινε ότι αυτές θα έπρεπε να αντιμετωπιστούν ως όροι και δεν θα έπρεπε να σταθούν εμπόδιο για μία θετική γνώμη. Δεδομένου ότι δεν εγέρθηκαν αντιρρήσεις για την ΠΧΠ και δεν προτάθηκαν τροποποιήσεις ως απόρροια της διαδικασίας διαιτησίας, η τελευταία εγκριθείσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του κράτους μέλους αναφοράς παραμένει αμετάβλητη. Ο κατάλογος των εν λόγω ονομασιών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα I. Τα επιστημονικά πορίσματα παρατίθενται στο παράρτημα II και η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος στο παράρτημα III.

Η οριστική γνώμη ενσωματώθηκε σε σχετική απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής στις 27 Απριλίου 2004.

***Σημείωση:** Οι πληροφορίες που παρέχονται στο παρόν έγγραφο αντικατοπτρίζουν μόνον τη γνώμη της CPMP, όπως διατυπώθηκε στις 20 Ιανουαρίου 2004. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών θα συνεχίζουν να εξετάζουν το προϊόν σε τακτική βάση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ, ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Γαλλία		Talam	5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Γαλλία		Talam	10 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Γαλλία	Talam	5 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Γαλλία	Talam	10 mg	Δισκίο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΔΙΣΚΙΩΝ ΜΗΛΕΪΝΙΚΗΣ ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗΣ (βλέπε παράρτημα I)

Ο αιτών υπέβαλε αίτηση για αμοιβαία αναγνώριση της μηλεϊνικής αμλοδιπίνης βάσει της άδειας κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από τη Σουηδία. Η αίτηση υποβλήθηκε στη Γερμανία, η οποία είναι το Ενδιαφερόμενο Κράτος Μέλος (CMS). Ο φάκελος υποβλήθηκε ως απλουστευμένη αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο (iii) της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, γνωστή ως «αίτηση γενικού προϊόντος».

Στις 16 Σεπτεμβρίου 2003, η Γερμανία υπέβαλε στον EMEA παραπεμπτικό σύμφωνα με το άρθρο 29 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως αυτή τροποποιήθηκε. Στην κοινοποίησή του, το Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Φαρμάκων και Ιατρικών Βοηθημάτων της Γερμανίας (BfArM) υποστήριξε ότι η άδεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να παρουσιάσει κίνδυνο για τη δημόσια υγεία λόγω του γεγονότος ότι η ασυμβατότητα μεταξύ της λακτόζης ως εκδόχου στο επιλεγμένο σκεύασμα και της δραστικής ουσίας, καθώς και των προσμειξεων στην ίδια τη δραστική ουσία οδηγούν σε προσμειξεις στο τελικό προϊόν οι οποίες είναι δυνατό να αποφευχθούν. Οι δύο προβλεπόμενες προσμειξεις είναι οι εξής:

1. αμλοδιπίνη – σύμπλοκο μηλεϊνικού οξέος / σύμπλοκο τύπου Michael;
2. αμλοδιπίνη – σύμπλοκο λακτόζης / προϊόν Maillard.

Βάσει του παραπεμπτικού που υπέβαλε η Γερμανία, τα θέματα που πρόκειται να εξεταστούν συνοψίζονται ως εξής:

1. Αιτιολόγηση ουσιώδους ομοιότητας

Παρόλο που το συγκεκριμένο προϊόν περιέχει διαφορετικό άλας από το πρωτότυπο φάρμακο, έχει αποδειχτεί, βάσει των προκλινικών δεδομένων, ότι δεν υπάρχει αλλαγή στο προφίλ ασφάλειας του τελικού προϊόντος σε σύγκριση με το πρωτότυπο φάρμακο, γεγονός που ενδεχομένως προκύπτει από τη χρήση διαφορετικού αλατος ή από προσμειξεις/αποικοδομητές. Συνεπώς, το προϊόν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση με το πρωτότυπο φάρμακο ως προς τη δραστική ουσία καθώς και την ίδια φαρμακευτική μορφή. Επίσης, μπορεί να θεωρηθεί βιοϊσοδύναμο με το πρωτότυπο φάρμακο και υπό το φως της επιστημονικής γνώσης το συγκεκριμένο προϊόν δεν διαφέρει σημαντικά από το πρωτότυπο φάρμακο ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, η ουσιώδης ομοιότητα έχει αποδειχτεί.

2. Καταλληλότητα φαρμακευτικού προϊόντος

Η εξέταση της ποιότητας ενός φαρμακευτικού προϊόντος αρχίζει ήδη κατά τις μελέτες φαρμακευτικής ανάπτυξης και η φαρμακευτική ανάπτυξη προσδιορίζει, μεταξύ άλλων, τις παραμέτρους εκείνες που μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα (καθαρότητα) του προϊόντος. Οι μελέτες επαρκούς φαρμακευτικής ανάπτυξης και απόδοσης της συμβατότητας μεταξύ της δραστικής ουσίας και των εκδόχων θα είχαν εντοπίσει σε πολύ αρχικό στάδιο την παρουσία των δύο προβλεπόμενων προσμειξεων που αναφέρονται και, συνεπώς, μία άλλη προσέγγιση θα είχε υιοθετηθεί για να αποφευχθεί η εμφάνισή τους.

Η ανάπτυξη και η προκύπτουσα ποιότητα των συγκεκριμένων προϊόντων δεν έχει βελτιστοποιηθεί με τον συνήθη τρόπο και δεν αποτελεί προϊόν υψηλής τεχνολογίας. Ωστόσο, η εταιρία έχει καθορίσει το επίπεδο και των δύο προβλεπόμενων προσμειξεων στο τελικό προϊόν και τα καθορισμένα κριτήρια αποδοχής πληρούνται με την υποβολή πρόσθετων τοξικολογικών δεδομένων σε συμμόρφωση προς την κατευθυντήρια οδηγία (NfG) της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ΔΔΕ) σχετικά με τις προσμειξεις σε νέα φάρμακα.

3. Αιτιολόγηση της φαρμακευτικής ουσίας και της λακτόζης

Η αιτιολόγηση ότι η λακτόζη ήταν η μοναδική ουσία πλήρωσης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί με το συγκεκριμένο συνδυασμό σκευάσματος / παρασκευαστικής διαδικασίας τίθεται υπό αμφισβήτηση και η χρήση μηλεϊνικού άλατος λόγω δικαιωμάτων ευρεσιτεχνίας δεν αποτελεί επαρκή αιτιολόγηση. Το επιλεγμένο σκεύασμα σε συνδυασμό με τη συγκεκριμένη παρασκευαστική διαδικασία δεν αποτελεί βέλτιστο προϊόν ή προϊόν υψηλής τεχνολογίας, το οποίο θα μπορούσε να βελτιωθεί, προκειμένου να αποφευχθεί η παρουσία των δύο προβλεπόμενων προσμείξεων.

4. Αιτιολόγηση της μακροχρόνιας χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος

Η εταιρία έχει αξιολογήσει και τις δύο προβλεπόμενες προσμείξεις σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία Q3B της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ΔΔΕ), η οποία συμφωνεί με τις τρέχουσες κανονιστικές διατάξεις περί φαρμακευτικών προϊόντων προς μακροχρόνια χρήση.

Οι μελέτες τοξικότητας δεν απέδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις των προσμείξεων και τα προτεινόμενα όρια στις προδιαγραφές διάρκειας ζωής του τελικού προϊόντος θεωρούνται αποδεκτά

Συμπερασματικά:

Παρόλο που η ανάπτυξη του προϊόντος και η παρουσία προσμείξεων που μπορούν να αποφευχθούν έχει εγείρει σημαντικές ανησυχίες, δεν φαίνεται να υπάρχουν ανησυχίες για την ασφάλεια λόγω του προφίλ των προσμείξεων των συγκεκριμένων προϊόντων, βάσει των τοξικολογικών μελετών που παρείχε η εταιρία. Συνεπώς, η σχέση οφέλους/κινδύνου του προϊόντος παραμένει ευνοϊκή και αμετάβλητη στο τέλος της διαδικασίας διαιτησίας.

Καθώς οι ενστάσεις και τα θέματα σχετίζονται εξολοκλήρου με ζητήματα φαρμακευτικής ποιότητας χωρίς καμία επίπτωση στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), δεν θεωρήθηκε απαραίτητη η τροποποίηση της τελευταίας ΠΧΠ που προτάθηκε την 90^η ημέρα της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Συνεπώς, η ΠΧΠ της «90^{ης} ημέρας» εγκρίνεται ως παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CPMP.

Η CPMP, αφού εξέτασε:

- την έκθεση αξιολόγησης του Κράτους Μέλους Αναφοράς (RMS) κατά τη Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης (MRP)
- τα θέματα για διαιτησία
- τις γραπτές απαντήσεις που παρασχέθηκαν
- την έκθεση αξιολόγησης του εισηγητή/συνεισηγητή σχετικά με τις εν λόγω απαντήσεις
- τα σχόλια των άλλων μελών της CPMP
- την έκθεση της CPMP/CVMP/QWP

έκρινε ότι οι ενστάσεις που υποβλήθηκαν από τη Γερμανία έχουν επιλυθεί με τις γραπτές απαντήσεις που παρασχέθηκαν κατά τη διαδικασία της παρούσας διαιτησίας και δεν μπορούν να εμποδίσουν τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

Κατά την έκδοση της γνώμης της CPMP υπήρχε μόνο ένα θέμα ανησυχίας σχετικά με την ποιότητα, η οποία δεν είχε επίδραση στην ισορροπία οφέλους/κινδύνου του προϊόντος. Συνεπώς, η CPMP συνέστησε την αντιμετώπιση του παραπάνω θέματος σύμφωνα με τους σχετικούς όρους και υπέδειξε ότι το πρόβλημα αυτό δεν πρέπει να σταθεί εμπόδιο για την έκδοση θετικής γνώμης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελείσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 29 που αφορά την μηλεϊνική αμλοδιπίνη και σχετικές ονομασίες. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά τα τρέχοντα κείμενα.

1. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Talam 5mg δισκία
Talam 10mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Talam 5mg δισκίο: Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg Amlodipine (ως μηλεϊνική Amlodipine)
Talam 10mg δισκίο: Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg Amlodipine (ως μηλεϊνική Amlodipine)

Για έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Τα Talam 5mg δισκία είναι λευκά, στρογγυλά και αμφίκυρτα, με διάμετρο και πάχος περίπου 9mm και 4,4mm αντίστοιχα.

Τα Talam 10mg δισκία είναι λευκά, στρογγυλά και αμφίκυρτα, χαραγμένα και στις 2 πλευρές, με διάμετρο και πάχος περίπου 9mm και 4,4mm αντίστοιχα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αρτηριακή υπέρταση
Σταθερή στηθάγχη

4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με ένα ποτήρι υγρό πριν ή μεταξύ των γευμάτων.

Υπέρταση και στηθάγχη: Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Η δόση έναρξης και η συνήθης δόση συντήρησης είναι 5 mg μια φορά ημερησίως. Σε περίπτωση που δεν μπορεί να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα μέσα σε χρονικό διάστημα 2-4 εβδομάδων, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μια μέγιστη δόση των 10mg ημερησίως, που δίνεται εφάπαξ. Εάν δεν επιτευχθεί μια ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση σε διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη συμπληρωματική ή εναλλακτική θεραπεία. Μπορεί να είναι απαραίτητη η τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης αν συνχορηγούνται και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Παρόλα αυτά η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η Talam δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά λόγω ανεπαρκούς κλινικής εμπειρίας.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια πρέπει να μειώνεται η δοσολογία. Βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.

Νεφρική ανεπάρκεια
Συνιστάται η κανονική δοσολογία

4.3 Αντενδείξεις

Τα Amlodipine δισκία αντενδείκνυνται σε :

- Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην Amlodipine, σε άλλες διυδροπυριδίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Σε σοβαρή υπόταση
- Σε καταπληξία
- Σε καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τη διάρκεια των πρώτων 28 ημερών)
- Σε απόφραξη της ροής του αίματος από την αριστερή κοιλία (π.χ υψηλού βαθμού στένωση αορτής)
- Σε ασταθή στηθάγχη

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Καρδιακή ανεπάρκεια μη υποβληθείσα σε θεραπεία

Μειωμένη καρδιακή εφεδρεία

Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά λόγω μη επαρκούς κλινικής εμπειρίας

Ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες)

Τα Amlodipine δισκία πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που είναι σε αιμοδιύλωση εξαιτίας περιορισμένης εμπειρίας.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα όπως δυσανεξία γαλακτόζης, ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά σκεύασματα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Τα Amlodipine δισκία είναι πιθανό να ενισχύσουν το αποτέλεσμα άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων όπως β-ανταγωνιστές, α-MEA, α1- ανταγωνιστές και διουρητικά. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (για παράδειγμα μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου) ο συνδυασμός ενός ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου με έναν β-ανταγωνιστή μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, σε υπόταση και σε (νέο) έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μια μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η διλτιαζέμη αναστέλλει τον μεταβολισμό της Amlodipine, πιθανώς διαμέσου του κυτοχρώματος CYP3A4, καθώς η συγκέντρωση της Amlodipine στο πλάσμα αυξάνει περίπου κατά 50% και η επίδραση της αυξάνεται. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ισχυρότεροι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη) αυξάνουν σε μεγαλύτερο ποσοστό την συγκέντρωση στο πλάσμα της Amlodipine από την διλτιαζέμη. Συνιστάται προσοχή όταν γίνεται συνδυασμός Amlodipine και αναστολέων του CYP3A4.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση επαγωγών του CYP3A4 (π.χ ριφαμπικίνης, hypericum perforatum) στην Amlodipine. Συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της Amlodipine. Συνιστάται προσοχή κατά τον συνδυασμό Amlodipine με επαγωγείς του CYP3A4.

Ταυτόχρονη χορήγηση 240 ml χυμού γκρέιφρουτ με 10 mg Amlodipine δεν έδειξε κάποια σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της Amlodipine.

4.6 Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την χρήση της Amlodipine σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή σε υψηλές δόσεις (βλέπε 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η Amlodipine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της

εγκυμοσύνης εκτός και αν το θεραπευτικό όφελος υπερκαλύπτει με βεβαιότητα τον πιθανό κίνδυνο από τη θεραπεία.

Δεν είναι γνωστό αν η Amlodipine εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Παρόμοιοι αναστολείς διαύλων ασβεστίου τύπου διυδροπυριδίνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τον κίνδυνο στον οποίο μπορεί να εκτεθεί το νεογνό, γι' αυτό, ως προφύλαξη, δεν πρέπει να πραγματοποιείται θηλασμός κατά την διάρκεια της αγωγής.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Σε ασθενείς που υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης ή ναυτία η ικανότητα αντίδρασης μπορεί να ελαττωθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές	>1/10
Συχνές	>1/100 και < 1/10
Λιγότερο συχνές	>1/1000 και <1/100
Σπάνιες	>1/10000 και <1/1000
Πολύ σπάνιες	<1/10000 –περιλαμβανομένων και μεμονωμένων περιπτώσεων περιπτώσεις

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Λιγότερο συχνές: Λευκοπενία, θρομβοπενία

Διαταραχές ενδοκρινικού συστήματος

Λιγότερο συχνές: Γυναικομαστία

Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης

Πολύ σπάνιες : Υπεργλυκαιμία

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Συχνές : Κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής), αίσθημα κόπωσης, ζάλη, εξασθένιση.

Λιγότερο συχνές : Αίσθημα κακουχίας, περιφερική νευροπάθεια, ξηροστομία, παραισθησίες, αυξημένη εφίδρωση

Πολύ σπάνιες : Τρόμος

Οφθαλμικές διαταραχές

Λιγότερο συχνές: Οπτικές διαταραχές

Ψυχιατρικές διαταραχές

Λιγότερο συχνές: Διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη

Σπάνιες: Σύγχυση, διαταραχές της διάθεσης συμπεριλαμβανομένου άγχους

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές : Αίσθημα παλμών

Λιγότερο συχνές: Συγκοπή, ταχυκαρδία, πόνος στο στήθος

Κατά την έναρξη της αγωγής μπορεί να συμβεί επιδείνωση της στηθάγχης.

Μεμονωμένες περιπτώσεις εμφράγματος μυοκαρδίου και αρρυθμιών (περιλαμβανομένων έκτακτων συστολών, ταχυκαρδίας και κολπικών αρρυθμιών) και πόνου στο στήθος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί άμεση συσχέτιση με την amlodipine.

Αγγειακές διαταραχές
Λιγότερο συχνές: Υπόταση, αγγειίτιδα

Αναπνευστικές, θωρακικές και διαταραχές του μεσοθωρακίου
Συχνές: Δύσπνοια
Λιγότερο συχνές: Βήχας

Γαστρεντερικές διαταραχές
Συχνές: Ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος
Λιγότερο συχνές: Εμετός, διάρροια, δυσκοιλιότητα, υπερπλασία των ούλων
Πολύ σπάνιες: Γαστρίτιδα

Σύστημα ήπατος – χοληφόρων
Λιγότερο συχνές: Παγκρεατίτιδα
Σπάνιες: Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ίκτερος, ηπατίτιδα

Δέρμα και υποδόριος ιστός
Πολύ συχνές: Οίδημα ποδοκνημικής
Συχνές: Ερυθρότητα προσώπου με αίσθηση θερμότητας, ειδικά στην αρχή της θεραπείας
Λιγότερο συχνές: Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αλωπεκία
Πολύ σπάνιες: Αγγειοοίδημα
Μεμονωμένες περιπτώσεις αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων κνησμού, εξανθήματος, αγγειοοιδήματος και πολύμορφου ερυθήματος, αποφολιωτικής δερματίτιδας και σύνδρομου Stevens Johnson, οιδήματος Quincke.

Μυοσκελετικές, συνδετικών ιστών και οστών διαταραχές
Συχνές: Μυϊκές κράμπες
Λιγότερο συχνές: Οσφυαλγία, μυαλγία και αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και ουροφόρων οδών
Λιγότερο συχνές: Συχνουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Λιγότερο συχνές: Ανικανότητα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Λιγότερο συχνές: Αύξηση ή μείωση του βάρους

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία υπερδοσολογίας με amlodipine είναι περιορισμένη. Υπερβολικές δόσεις amlodipine αναμένεται να προκαλέσουν περιφερική αγγειοδιαστολή με παρουσία υπότασης. Μπορεί να απαιτηθεί κυκλοφορική υποστήριξη. Η καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Σε περίπτωση υπότασης εξαιτίας καρδιογενούς καταπληξίας και αρτηριακής αγγειοδιαστολής, η ενδοφλέβια χρήση calcium gluconate μπορεί να βοηθήσει. Επειδή η amlodipine συνδέεται ισχυρά με πρωτεΐνες πλάσματος, η διάλυση δεν αναμένεται να έχει αξία.

Γαστρική πλύση ή χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί να είναι χρήσιμες σε μερικές περιπτώσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγωγα διυδροπυριδίνης, ATC κωδικός: C08CA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το δραστικό συστατικό στα Talam δισκία, το διυδροπυριδινικό παράγωγο Amlodipine, είναι ένα στερεοϊσομερές, που παρασκευάζεται από ένα ρακεμικό μίγμα. Η Amlodipine είναι ένας ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου που αναστέλλει την διαμεμβρανική εισροή ιόντων Ca διαμέσου των τύπου L εξαρτημένου-δυναμικού διαύλων στην καρδιά και στους λείους μύες. Η Amlodipine δρα στην υπέρταση διαμέσου άμεσης χαλαρωτικής δράσης στους λείους μύες των αρτηριών. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η Amlodipine είναι σχετικά αγγείο-εκλεκτική με σημαντικά μειωμένη επίδραση στον καρδιακό μυ σε σχέση με τους λείους μύες των αγγείων. Η Amlodipine δεν ελαττώνει την κολποκοιλιακή (AV) αγωγιμότητα και δεν έχει αρνητική ινότροπο δράση. Η Amlodipine μειώνει την νεφρική αγγειακή αντίσταση και αυξάνει την νεφρική αιματική ροή.

Η Amlodipine μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα αντισταθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτες ελέγχου των αιμοδυναμικών επιδράσεων και της ανοχής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τύπου II –IV έδειξαν ότι η Amlodipine δεν οδηγεί σε κλινικό αποπροσανατολισμό παρατηρώντας την ανοχή στην άσκηση, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και την κλινική συμπτωματολογία.

Καμία μεταβολική επίδραση, π.χ σε λιπίδια ή στον μεταβολισμό της γλυκόζης, δεν παρατηρήθηκε κατά την διάρκεια της αγωγής με Amlodipine.

Αντιυπερτασικό αποτέλεσμα : Η Amlodipine δρα στην υπέρταση με απευθείας χαλαρωτική επίδραση στους λείους μύες των αρτηριών. Δόση μια φορά ημερησίως προκαλεί μια μείωση στην αρτηριακή πίεση που διαρκεί για 24 ώρες. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα ακολουθεί τις φυσιολογικές ημερήσιες διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση με πολύ μικρές αλλαγές κατά το χρονικό διάστημα των 24 ωρών. Απαιτείται τουλάχιστον ένα διάστημα 4 εβδομάδων ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο αποτέλεσμα. Η Amlodipine είναι δραστική σε ύπτια, καθιστή, όρθια στάση σώματος και κατά την διάρκεια της άσκησης.

Καθώς η φαρμακολογική δράση της Amlodipine έχει αργή έναρξη δεν προκαλεί οξεία υπόταση ή αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Η αγωγή με Amlodipine προκαλεί παλινδρομική αριστερή κοιλιακή υπερτροφία. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις της Amlodipine παραμένουν αναλλοίωτες κατά την διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμες μακροπρόθεσμες μελέτες σχετικά με την θνητότητα ή την νοσηρότητα.

Τα Talam δισκία μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό με β-ανταγωνιστές, με αλατούχα διουρητικά, α-MEA, ή ως μονοθεραπεία.

Αντιστηθαγικές επιδράσεις : Η Amlodipine προκαλεί διαστολή των περιφερικών αρτηριολίων, μειώνοντας τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο). Καθώς ο καρδιακός ρυθμός δεν επηρεάζεται, η μείωση του καρδιακού φορτίου οδηγεί σε μείωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και κατανάλωση ενέργειας.

Η Amlodipine πιθανώς διαστέλλει τις στεφανιαίες αρτηρίες, τόσο σε ισχαιμικές όσο και σε φυσιολογικά οξυγονωμένες περιοχές. Η διαστολή αυξάνει την παροχή σε οξυγόνο του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (Prizmental ή ασταθής στηθάγχη).

Σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, η amlodipine χορηγούμενη μια φορά ημερησίως αυξάνει την ολική ανοχή στην άσκηση, το χρόνο για εκδήλωση στηθαγικού επεισοδίου και το χρόνο κατάσπασης του διαστήματος ST σε ένα 1mm. Επιπλέον, η συχνότητα επεισοδίων στηθάγχης και η χρήση νιτρογλυκερίνης μειώνονται.

Η διάρκεια αποτελεσματικότητας σε στηθάγχη είναι τουλάχιστον 24 ώρες.

Τα Talam δισκία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με β-ανταγωνιστές, νιτρώδη ή ως μονοθεραπεία σε στηθάγχη.

Μια μελέτη του φαρμάκου έναντι placebo (PRAISE), σχεδιασμένη να αξιολογήσει ασθενείς με κατηγορίας III-IV καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NYHA, οι οποίοι ελάμβαναν διγοξίνη,

διουρητικά και α-MEA, έδειξε ότι η amlodipine δεν οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου θνητότητας ή σε συνδυασμένο κίνδυνο θνητότητας και νοσηρότητας με καρδιακή ανεπάρκεια. Μια επακόλουθη μελέτη (PRAISE2) έδειξε ότι η amlodipine δεν έχει επίδραση στην ολική ή καρδιαγγειακή θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III-IV μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Σε αυτή τη μελέτη, η θεραπεία με amlodipine σχετίστηκε με αύξηση στην εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος, αν και αυτό δεν μπορεί να συσχετιστεί με μια αύξηση στη συμπτωματολογία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η βιοδιαθεσιμότητα είναι 64-80%. Η βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από ταυτόχρονη λήψη τροφής. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται, με χρήση των συνιστώμενων δόσεων, μέσα σε χρονικό διάστημα 6-12 ωρών. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλή (98%)

Βιομετατροπή και απέκκριση

Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα ποικίλει από 35 έως 50 ώρες και η συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης επιτυγχάνεται μετά από 7-8 μέρες. Μόνο μικρές διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ μέγιστων και ελάχιστων τιμών των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η πλασματική κάθαρση είναι 7 ml/min/kg. Η amlodipine μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως στο συκώτι, σε αποκλειστικά ανενεργούς μεταβολίτες, το 60% των οποίων εκκρίνεται στα ούρα. Περίπου 10% του δραστικού συστατικού εκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτο.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της amlodipine είναι παρατεταμένος σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και ηλικιωμένοι ασθενείς

Αλλαγές στη συγκέντρωση της amlodipine στο πλάσμα δεν σχετίζονται με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας. Η amlodipine δεν αναμένεται να απομακρύνεται με αιμοδιύλυση, λόγω του μεγάλου βαθμού σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν την κανονική δόση, παρόλο που η κάθαρση της amlodipine είναι ελαφρώς χαμηλότερη στους ηλικιωμένους. Ο χρόνος ημίσειας ζωής και AUC σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν, όπως αναμενόταν, αυξημένα στην ομάδα ηλικίας που μελετήθηκε.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα αποκάλυψαν ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένος κίνδυνος για ανθρώπους, βάση μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, γενotoξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Επιβλαβείς επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή των ζώων. Οι επιδράσεις σε ποντίκια (παρατεταμένη διάρκεια εγκυμοσύνης και δύσκολος τοκετός) δεν έδειξαν στοιχεία άμεσης τερατογένεσης, αλλά υποδηλώνουν δευτερεύουσες συνέπειες φαρμακοδυναμικών επιδράσεων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Ποβιδόνη k30
Ποβιδόνη k90
Κυτταρίνη Μικροκρυσταλλική
Κροσποβιδόνη
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 30°C

6.5 Φύση και περιεχόμενα του περιέκτη

Δισκία 5 mg: Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε blister αλουμινίου - αλουμινίου 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1, 100 x 1.

Δισκία 10 mg: Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε blister αλουμινίου - αλουμινίου 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1, 100 x 1.

Πιθανώς να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και διάθεσης

Καμιά ειδική απαίτηση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Laboratoires DELBERT
56, quai Alphonse Le Gallo
92100 Boulogne Billancourt
France

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5 mg: 18046
10 mg: 18047

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

2003-02-21

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ