

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin Actavis 5 mg tabletti
Amlodipin Actavis 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amlodipin Actavis 5 mg tabletti
Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinimesilaattimonohydraattina).

Amlodipin Actavis 10 mg tabletti
Yksi tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinimesilaattimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Amlodipin Actavis 5 mg tabletti:
Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”5”.

Amlodipin Actavis 10 mg tabletti:
Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre tabletin toisella puolella ja merkintä ”10” toisella puolella. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.
Krooninen, stabiili *angina pectoris* ja vasospastinen *angina pectoris*.
Vasopastinen (Prinzmetalini) angina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallinen aloitusannos on 5 mg amlodipiinia kerran päivässä sekä hypertensioon että *angina pectoriksen* hoitoon. Annosta voidaan nostaa 10 mg:aan vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Verenpainepotilaille amlodipiinia on käytetty samanaikaisesti tiatsididiureetin, alfasalpaajan, beetasalpaajan tai ACE:n estäjän kanssa. *Angina pectoriksen* hoidossa amlodipiinia voidaan käyttää ainoana hoitona tai yhdessä muiden *angina pectorista* lievittävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on nitraattihoidosta ja/tai riittävästä beetasalpaajahoidosta huolimatta oirehtiva *angina pectoris*.

Amlodipiinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien, beetasalpaajien tai ACE:n estäjien kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Amlodipiinin samanlainen annostus iäkkäille ja nuorille potilaille on yhtä hyvin siedettyä. Iäkkäille potilaille suositellaan tavanomaista annostusta, mutta annoksen nostamisessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Koska annostusohjeita ei ole määritetty potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on annos valittava huolellisesti ja hoito aloitettava annostusasteikon pienemmästä päästä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta. Amlodipiinihoito on aloitettava mahdollisimman pienellä annoksella ja annostusta on nostettava hitaasti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Amlodipiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tavanomaisina annoksina, koska amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Amlodipiini ei poistu dialyysissä.

Pediatriset potilaat

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joilla on kohonnut verenpaine

Suosittelu kohonnutta verenpainetta laskeva aloitusannos 6 - 17-vuotiaille lapsille on 2,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta. Annos voidaan nostaa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos tavoiteverenpainetta ei saavuteta 4 hoitoviikon jälkeen. Yli 5 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohta 5.1 ja kohta 5.2).

Amlodipiinin 2,5 mg:n annokset eivät ole mahdollisia toteuttaa tätä lääkevalmistetta käyttäen.

Alle 6-vuotiaat lapset

Amlodipiinin vaikutusta alle 6-vuotiaiden lasten verenpaineeseen ei tunneta.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Amlodipiinin käytön vasta-aiheita ovat:

- yliherkkyys dihydropyridiinijohdoksille, amlodipiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- vaikea hypotensio
- sokki (mukaan lukien kardiogeeninen sokki)
- sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi)
- akuutin sydäninfarktin jälkeinen, hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole osoitettu.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (NYHA luokat III ja IV) tehdyssä lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa keuhkopöhön ilmaantuvuutta raportoitiin enemmän amlodipiinilla hoidetussa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia, amlodipiini mukaan lukien, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville, sillä ne voivat lisätä näiden potilaiden kardiovaskulaaritapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Annossuosituksia ei ole määritetty. Siksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta nostettaessa. Hidasta annoksen lisäämistä ja huolellista seurantaan saatetaan tarvita potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät potilaat

Annoksen nostamisen on tapahduttava varoen iäkkäille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Amlodipiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tavanomaisina annoksina. Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu vajaatoiminnan asteesta. Amlodipiini ei dialysoidu.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai keskivahvojen CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet; makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini; verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Siksi saatetaan tarvita kliinistä seurantaan ja annoksen säätöä.

CYP3A4:n induktorit: Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infuusio): Eläimillä on havaittu kuolemaan johtanutta kammiovärinä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun niille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemiariskin takia kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, sekä malignin hypertermian hoidossa.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiini voi lisätä muiden verenpainetta laskevien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi: Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.

mTOR:in estäjät (Mechanistic Target of Rapamycin): mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Siklosporiini: Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 %–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini: Useiden 10 mg:n amlodipiiniannosten anto yhdessä 80 mg:n simvastatiiniannosten kanssa johti siihen, että simvastatiinialtistus lisääntyi 77 % pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Potilaiden simvastatiiniannos pitää rajoittaa 20 mg vuorokaudessa, jos potilaat saavat amlodipiinia.

Kliinisissä interaktiotutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole, tai jos sairaus hoitamattomana aiheuttaa lääkitystä suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Päätettäessä imetyksen tai amlodipiinihoidon jatkamisesta/keskeyttämisestä on otettava huomioon sekä imetyksestä koituva hyöty lapselle että amlodipiinihoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden päiden palautuvia biokemiallisia muutoksia. Kliiniset tiedot amlodipiinin mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen eivät ole riittävät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amlodipiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Amlodipiinihoito voi heikentää potilaan reaktiokykyä aiheuttamalla heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia. Varovaisuutta on noudatettava etenkin hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmoin ilmoitettuja hoidon aikaisia haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytys, punastuminen, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turpoaminen, edeema ja väsymys.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu amlodipiinin käytön yhteydessä. Ilmaantuvuus on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<u>Elinjärjestelmä</u>	<u>Yleisyys</u>	<u>Haittavaikutukset</u>
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukosytopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Masennus, mielialanmuutokset (mukaan lukien ahdistus), unettomuus
	Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	Yleinen	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
	Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtäminen, hypestesia, parestesia
	Hyvin harvinainen	Lisääntynyt lihasjänteys, perifeerinen neuropatia
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia)
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Kasvojen ja kaulan punoitus
	Melko harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Yskä, nuha
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, ruoansulatushäiriö, muuttunut suolentoiminta (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
	Melko harvinainen	Oksentelu, suun kuivuminen
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, gastriitti, ienten liikakasvu

Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus, keltaisuus, maksaentsyymien kohoaminen*
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Alopesia, purppura, ihon värimuutokset, lisääntynyt hikoilu, kutina, eksanteema, nokkosihottuma
	Hyvin harvinainen	Angioedeema, monimuotoinen punavihoittuma, kesivä ihotulehdus. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nilkkojen turvotus, lihaskouristukset
	Melko harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaamishäiriö, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotukset
	Yleinen	Väsymys, voimattomuus
	Melko harvinainen	Rintakipu, kivuntunne, huonovointisuus
Tutkimukset	Melko harvinainen	Painonnousu, painonlasku

* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeustapauksissa on raportoitu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi tai
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kokemusta tahallisesta yliannostuksesta ihmisillä on vähän.

Oireet

Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos voi aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Joissakin tapauksissa on raportoitu tuntuvaa ja todennäköisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, josta voi seurata jopa kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuvaa kliinisesti merkitsevää hypotensiota hoidetaan tukemalla aktiivisesti sydäntä ja verenkiertoa, muun muassa seuraamalla tiheään sydämen toimintaa ja hengitystä, pitämällä potilaan jalat koholla ja tarkkailemalla kiertävän veren määrää sekä erittyvän virtsan määrää.

Vasokonstriktorista voi olla hyötyä verisuonten tonuksen ja verenpaineen normalisoinnissa edellyttäen, ettei sen käyttö ole vasta-aiheista. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiumkanavan salpauksen vaikutukset.

Joissakin tapauksissa mahahuuhdeltu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni merkittävästi, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihiltä heti 10mg amlodipiiniannoksen jälkeen tai kahden tunnin kuluessa siitä.

Koska amlodipiini sitoutuu hyvin vahvasti plasman proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat. ATC-koodi: C08CA01.

Amlodipiini on dihydropyridiiniiniryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan salpaaja tai kalsiumionien antagonisti), joka estää kalsiumionien sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihaskudokseen.

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaksoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismia, jolla amlodipiini helpottaa *angina pectoris* -oireita, ei ole täysin selvitetty, mutta amlodipiini vähentää iskeemistä kuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

1. Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja vähentäen ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen syketiheys pysyy muuttumattomana, sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.
2. Amlodipiinin vaikutusmekanismiin kuuluu todennäköisesti myös pääsepelvaltimoiden sekä sydänarteriolien laajennus sekä normaaleilla että iskeemisillä alueilla. Laajeneminen parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos potilaalla on sepelvaltimon spasmeja (Prinzmetal-angina eli varianttiangina).

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta kliinisesti merkittävästi sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää *angina pectoris* -potilaiden rasituksen sietoaikaa, viivästyttää *angina pectoris* -kohtausta ja 1 mm:n ST-tason laskun ilmaantumista. Amlodipiini vähentää sekä *angina pectoris* -kohtausten esiintyvyyttä että glyseerylimitraattitablettien tarvetta.

Amlodipiinin käyttöön ei liity haitallisia metabolisia vaikutuksia eikä plasman lipidipitoisuuksien muutoksia, ja se sopii potilaille, joilla on astma, diabetes tai kihti.

Käyttö sepelvaltimotautia sairastaville potilaille

Amlodipiinin tehoa kliinisten tapahtumien estämisessä sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla on arvioitu itsenäisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 1 997 potilasta (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, eli CAMELOT). Tavanomaisen statiini-, beetasalpaaja-, diureetti- ja

asetyyliisilyihappohoidon lisäksi 663 potilasta sai amlodipiiniä 5–10 mg, 673 potilasta sai enalapriilia 10–20 mg ja 655 potilasta sai lumelääkettä 2 vuoden ajan. Tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset esitetään Taulukossa 1. Tulokset osoittavat, että amlodipiinihoitoa saaneilla sepelvaltimotautipotilailla oli vähemmän *angina pectoriksesta* aiheutuneita sairaalahoitajaksoja tai koronaaritaudin revaskularisaatiotapahtumia.

Taulukko 1. CAMELOT: Merkittävien kliinisten tulosten esiintyvyys

Tulokset	Kardiovaskulaaristen tapahtumien määrä			Amlodipiini vs. lumelääke	
	Lkm. (%)			Riskisuhte (95 % CI)	P-arvo
<u>Ensisijainen päätetapahtuma</u>					
Haitalliset kardiovaskulaari-tapahtumat	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 - 0,88)	0,003
<u>Yksittäiset osatekijät</u>					
Koronaarinen revaskularisaatio	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 - 0,98)	0,03
<i>Angina pectoriksen</i> vaatima sairaalahoito	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 - 0,82)	0,002
Ei-fataali sydäninfarkti	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 - 1,46)	0,37
Aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 - 1,32)	0,15
Kardiovaskulaarikuolema	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 - 12,7)	0,27
Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vaatima sairaalahoito	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 - 2,47)	0,46
Sydänpysähdyksen elvytys	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Uuden perifeerisen verisuonisairauden ilmaantuminen	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 - 13,4)	0,24

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Hemodynaamiikkaa ja rasisuksensietokykyä selvittäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa NYHA II-IV luokan sydämen vajaatoimintapotilailla havaittiin, ettei amlodipiini aiheuttanut rasisuksensietokyvyn tai vasemman kammion ejektiofraktion heikkenemistä tai kliinisten oireiden pahenemista.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (PRAISE), jossa arvioitiin NYHA luokkiin III-IV kuuluvia sydämen vajaatoimintaa sairastavia, digoksiinilla, diureeteilla ja ACE:n estäjillä hoidettuja potilaita, osoitettiin, ettei amlodipiini lisää kuolleisuuden eikä yhteenlasketun kuolleisuuden ja sairastuvuuden riskiä sydämen vajaatoiminnassa.

Pitkäaikainen, lumekontrolloitu seurantatutkimus (PRAISE-2) osoitti, ettei amlodipiinilla ollut vaikutusta sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen potilailla, joilla oli NYHA luokkiin III-IV kuuluva sydämen vajaatoiminta ja vakaa ACE:n estäjä-, digitalis- ja diureettilääkitys. Tässä populaatiossa amlodipiinihoitoon liittyivät lisääntyneet keuhkoedeematapaukset.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa sairastuvuutta ja kuolleisuutta koskevassa ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) -tutkimuksessa verrattiin uudempia lääkkeitä: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk lievässä tai kohtalaisessa hypertensiossa.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteitä jostakin muusta ateroskleroosisesta sydän- ja verisuonitautista (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl (11,6 %), EKG:llä tai kaikukuvauksella diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai tupakointitottumus tutkimushetkellä (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98, luottamusväli 95 % (0,90–1,07), $p = 0,65$. Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38, luottamusväli 95 % [1,25–1,52] $p < 0,001$). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96, luottamusväli 95 % [0,89–1,02], $p = 0,20$.

Käyttö lapsilla (6–vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset)

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin amlodipiiniin 2,5 mg:n ja 5,0 mg:n annoksia lumelääkkeeseen, oli mukana 268 pääasiassa sekundaarista hypertensiota sairastavaa iältään 6 - 17-vuotiasta lasta tai nuorta. Tutkimus osoitti, että molemmat annokset alensivat systolista verenpainetta merkittävästi lumelääkettä enemmän. Kahden annoksen välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Amlodipiinin pitkäaikaisen käytön vaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Amlodipiinin pitkäaikaisen lapsuudenaikaisen hoidon tehoa sydän- ja verisuoniperäisen sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämiseen aikuisiällä ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin

Suun kautta annettuina terapeuttisina annoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6 – 12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64 – 80 %. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiinin plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 35–50 tuntia, mikä mahdollistaa kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tietoja amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, mistä seuraa puoliintumisajan pidentyminen ja kokonaisaltistuksen (AUC) suureneminen (noin 40–60 %).

Iäkkäät potilaat

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäiden elimistössä saman verran aikaa kuin nuorten ihmisten elimistössä. Amlodipiinin puhdistuma pyrkii ikääntymisen myötä hidastumaan, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen riippuivat iästä samalla tavalla myös silloin, kun potilailla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 74:llä verenpainetautiä sairastavalla lapsella, joiden ikä vaihteli 12 kuukaudesta 17 vuoteen (34 potilasta olivat 6 - 12-vuotiaita ja 28 potilasta 13 - 17-vuotiaita). Potilaat saivat amlodipiinia 1,25 – 20 mg:n annoksina joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa. 6 - 12-vuotiailla lapsilla tyypillinen suun kautta otetun amlodipiinin puhdistuma (CL/F) oli 22,5 l/h (miespuoliset) ja 16,4 l/h (naispuoliset). 13 - 17-vuotiailla nuorilla vastaavat luvut olivat 27,4 l/h (miespuoliset) ja 21,3 l/h (naispuoliset). Altistuksessa havaittiin suuria eroja yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaista lapsista saadut tiedot ovat rajalliset.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8 kertaa* ihmiselle suositeltu mg/m²-pohjainen enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen mg/kg-pohjaiseen annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronipitoisuuden pienentyneen plasmassa samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien sekä Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksin, joiden laskettiin vastaavan 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin, ja rotilla kaksinkertainen* suurimpaan suositeltuun mg/m²-pohjaiseen 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*Perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta.
HDPE-purkki: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainopakkaus.
Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 ja 200 tablettia.

HDPE-purkki.
Pakkauskoot: 100, 200 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegi 76 - 78
IS-220 Hafnarfjordur
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 18819
10 mg: 18820

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.4.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin Actavis 5 mg tabletter
Amlodipin Actavis 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amlodipin Actavis 5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 5 mg amlodipin i form av amlodipinmesilatmonohydrat.

Amlodipin Actavis 10 mg tabletter
Varje tablett innehåller 10 mg amlodipin i form av amlodipinmesilatmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Amlodipin Actavis 5 mg tabletter:
Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa tabletter försedda med märkningen ”5” på den ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Amlodipin Actavis 10 mg tabletter:
Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa tabletter försedda med brytskåra på den ena sidan och märkningen ”10” på den andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni.
Kronisk stabil *angina pectoris* och vasospastisk *angina pectoris*.
Vasospastisk (Prinzmetals) *angina*.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

För såväl hypertoni som *angina pectoris* är den vanliga initiala dosen 5 mg amlodipin en gång dagligen. Dygnsdosen kan ökas till maximalt 10 mg beroende på patientens svar på behandlingen.

Hos patienter med hypertoni har amlodipin använts i kombination med tiaziddiuretikum, alfablockerare, betablockerare eller ACE-hämmare. Vid *angina pectoris* kan amlodipin användas både som

monoterapi eller i kombination med annat läkemedel mot *angina pectoris* till patienter som är refraktära mot nitrater och/eller mot adekvata doser av betablockerare.

Ingen justering av dosen av amlodipin krävs vid samtidig administrering av tiaziddiuretika, betablockerare eller ACE-hämmare.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Samma doser amlodipin tolereras lika väl av äldre som av yngre patienter. Normala dosregimer rekommenderas till äldre, men ökningen av dosen bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Någon dosregim för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts, och amlodipindosen ska därför väljas med omsorg och startdosen väljas inom den lägre delen av dosintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). De farmakokinetiska egenskaperna av amlodipin har inte studerats bland patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Amlodipin bör inledas med den lägsta dosen och upptitreras långsamt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Amlodipin kan administreras i normala doser eftersom variationerna i amlodipinhalten i plasma är inte beroende av njurinsufficiensens svårighetsgrad. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med hypertoni i åldern 6 till 17 år

Den rekommenderade initiala antihypertensiva dosen till pediatrika patienter i åldern 6 - 17 år är 2,5 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan upptitreras till 5 mg dagligen om inte önskat blodtryck uppnåtts efter 4 veckor. Doser över 5 mg dagligen har inte studerats hos pediatrika patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Dessa tabletter lämpar sig inte för amlodipindoser på 2,5 mg.

Barn under 6 år

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin hos barn under 6 år med hypertoni är inte känd.

Administreringssätt

Tablett för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot andra dihydropyridinderivat, amlodipin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödes hinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter en akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass III och IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppern (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kongestiv hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och den totala exponeringen (AUC-värdena) är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och behandlingen inledas samt dosökning ske med försiktighet till dessa patienter. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosökning göras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Variationerna i amlodipinhalterna i plasma är inte beroende av njurinsufficiensens svårighetsgrad. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol-antimykotika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningarna i exponeringen för amlodipin vilket medför ökad risk för hypotoni. Den kliniska effekten av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

CYP3A4-inducerare: Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, johannesört).

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten för amlodipin kan öka hos vissa patienter och leda till en större blodtryckssänkande effekt.

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister, inklusive amlodipin, till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Amlodipin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

Takrolimus: Det finns en risk för förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimustoxicitet är det vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus nödvändigt med övervakning av takrolimusnivåerna i blodet, samt i tillämpliga fall dosjustering av takrolimus.

mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin): mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

Ciklosporin: Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag av njurtransplanterade patienter, där varierande ökning av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 % - 40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

Simvastatin: Samtidig användning av multipla doser med 10 mg amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Simvastatindosen bör begränsas till 20 mg dagligen hos patienter som får amlodipin.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin, eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av amlodipin hos gravida kvinnor har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ eller då den obehandlade sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Beslut måste fattas om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med amlodipin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data gällande amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amlodipin har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. En behandling med amlodipin kan försämra reaktionsförmågan genom biverkningar som yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående. Försiktighet rekommenderas särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandlingen är sömnhet, yrsel, huvudvärk, hjärtklappning, vallningar, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

Biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med amlodipin med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Depression, humörsvängningar (även ångest), sömnlöshet
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnhet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Tremor, dysgeusi, synkope, hypestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Ökad muskelspänning, perifer neuropati
Ögon	Vanliga	Synrubbingar (inklusive diplopi)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Vallningar (hudrodnad i ansikte och hals)
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Hosta, rinit
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
	Mindre vanliga	Kräkningar, muntorrhet
	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer*

Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, exantem, urtikaria
	Mycket sällsynta	Angioödem, erytema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ankelsvullnad, muskelkramper
	Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, ryggsmärtor
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Miktionsstörningar, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem
	Vanliga	Trötthet, kraftlöshet
	Mindre vanliga	Bröstsmärtor, smärta, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mindre vanliga	Viktökning, viktninskning

* tyder oftast på kolestas.

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av avsiktlig överdosering hos människa är begränsade.

Symtom

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats i vissa fall.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa käriltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol direkt efter, eller inom 2 timmar efter, administrering av 10 mg amlodipin visat sig ge en betydande minskning av absorptionen av amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, selektiva kalciumantagonister med övervägande kärlselektiv effekt. ATC-kod: C08CA01

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) som hämmar transmembrant flöde av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar *angina pectoris* är inte helt klargjord, men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

1. Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.
2. Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Hos patienter med *angina pectoris* ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, fördröjer anginaattacker och ger längre tid till en 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider, och det är lämpligt för patienter med astma, diabetes och gikt.

Behandling av patienter med kranskärlssjukdom

Amlodipins effekt för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, d.v.s. CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5 - 10 mg, 673 patienter behandlades med enalapril 10 - 20 mg och 655 patienter behandlades med placebo, utöver en vanlig standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, i 2 års tid. De viktigaste resultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandlingen gav färre

sjukhusinläggningar på grund av *angina pectoris* och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med koronarsjukdom.

Tabell 1. Förekomst av signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

Resultat	Frekvens av kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Risikkvot (95 % CI)	P-värde
Primärt effektmått					
Kardiovaskulära biverkningar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Enskilda komponenter</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Sjukhusinläggning p.g.a. <i>angina pectoris</i>	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Icke-fatal hjärtinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Stroke eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulär död	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Sjukhusinläggning p.g.a. kongestiv hjärtsvikt	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Återupplivning efter hjärtstopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Ej tillämplig.	0,04
Nydebuterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Behandling av patienter med hjärtsvikt

Kontrollerade kliniska studier avseende hemodynamik och arbetsförmåga hos patienter med hjärtsvikt i NYHA klass II-IV visade att amlodipin inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE), utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt i NYHA-klass III-IV som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare, visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin hos patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass III-IV och stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

ALLHAT-prövningen (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) jämfördes nyare läkemedelsbehandlingar mot varandra: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-

hämmare) som första linjens behandlingar i jämförelse mot ett diuretikum av tiazidtyp, klortalidon 12,5-25 mg/dag, vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 år eller äldre randomiserades och följdes upp under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärslsjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk hjärtkärslsjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammerhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: Relativ risk (RR) var 0,98, 95 % CI (0,90–1,07) $p = 0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % resp. 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling. RR 0,96 95 % CI (0,89-1,02) $p = 0,20$.

Användning till barn (barn 6 år och äldre)

I en studie med 268 barn i åldern 6 - 17 år med övervägande sekundär hypertoni, jämfördes amlodipindoser på 2,5 mg och 5,0 mg med placebo. Båda doserna gav en signifikant större sänkning av det systoliska blodtrycket jämfört med placebo. Skillnaden mellan de båda doserna var inte statistiskt signifikant.

Amlodipins långtidseffekter på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av behandling med amlodipin i barndomen i syfte att reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution och plasmaproteinbindning

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser och maximal plasmakoncentration uppnås 6 - 12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64 - 80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av det cirkulerande amlodipinet är bundet till plasmaproteiner.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Metabolism/eliminering

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35 - 50 timmar vilket möjliggör dosering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av moderssubstanten och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsade kliniska data finns tillgängliga gällande administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och ett högre AUC-värde (ungefär 40 - 60 %).

Äldre patienter

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var åldersberoende på samma vis (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 hypertensiva barn i åldern 12 månader till 17 år (varav 34 patienter var 6 - 12 år och 28 patienter var 13 - 17 år). Barnen fick mellan 1,25 och 20 mg amlodipin en eller två gånger dagligen. Typiskt oralt clearance (CL/F) hos barn mellan 6 - 12 år och ungdomar 13 - 17 år var 22,5 respektive 27,4 liter/timme hos pojkar och 16,4 respektive 21,3 liter/timme hos flickor. Stora individuella variationer sågs i exponeringen. Data från barn under 6 år är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman vid doser som var runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) vid doser på upp till 10 mg/kg/dag (cirka 8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos som var jämförbar med den humana dosen baserat på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Carcinogenicitet, mutagenicitet

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5; 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som, och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

*Beräknat på en patientvikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.
HDPE-burk: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC-aluminiumblister.
Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 och 200 tabletter.

HDPE-tablettburk.
Förpackningsstorlekar: 100, 200 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76 - 78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 18819
10 mg: 18820

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.4.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 19.11.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.6.2020