

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlobel 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää amlodipiinimaleaattia vastaten 10 mg amlodipiinia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, sileäpintainen tabletti

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

Krooninen stabiili *angina pectoris* ja vasospastinen *angina pectoris*.

4.2. Annostus ja antotapa

Tabletin ottamisen yhteydessä tulee juoda lasillinen vettä. Tabletit voidaan ottaa ruokailusta riippumatta.

Aikuiset: Sekä hypertension että *angina pectoris*in hoidossa tavallinen aloitusannos on 5 mg kerranvuorokaudessa. Mikäli toivottua hoitovastetta ei saavuteta 2-4 viikossa, annosta voidaan nostaa maksimiannokseen 10 mg kerran vuorokaudessa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Lapset: Amlodipiinia ei suositella lapsille.

Iäkkäät potilaat: Iäkkäille potilaille suositellaan normaalia annostelua, mutta annosta tulee nostaa varoen (ks. 5.2.).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: Näillä potilailla voidaan käyttää normaalia amlodipiiniannostusta (ks. 5.2.).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta: Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole vakiintunutta annossuositusta. Näille potilaille amlodipiinia tulee antaa varoen (ks. 4.4.).

4.3. Vasta-aiheet

Amlodipiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on

- vaikea hypotensio
- sokki
- yliherkkyys dihydropyridiineille, amlodipiinille tai jollekin tabletin aineelle
- akuutin sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta (ensimmäisen 28 pv aikana)
- vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea aorttastenoosi)
- epästabiili *angina pectoris* (lukuun ottamatta Prinzmetallin anginaa tai vasospastista anginaa)

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinia tulee antaa varoen potilaille, joiden sydämen toiminta on heikentynyt.

Potilaat, jolla on sydämen vajaatoiminta. Amlodipiinia tulee antaa varoen sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA luokka III ja IV) sairastaville potilaille tehdyssä pitkäkestoisessa tutkimuksessa keuhkoödeeman esiintyvyys oli yleisempää amlodipiiniryhmässä kuin lumeryhmässä, mutta tämä ei kuitenkaan merkinnyt sydämen vajaatoiminnan pahenemista (ks. 5.1.).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta. Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vakiintunutta annossuositusta ei ole käytettävissä. Tämän vuoksi amlodipiinia tulee antaa varoen näille potilaille.

Iäkkäät potilaat: Iäkkäillä potilailla annosta tulee nostaa varoen. (ks. 5.2.).

Lapset: Riittämättömän kliinisen kokemuksen vuoksi amlodipiinia ei tulisi antaa lapsille.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin:

CYP3A4 inhibiittorit: Iäkkäillä potilailla tehty tutkimus osoittaa, että diltiatseemi estää amlodipiinin, todennäköisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä tapahtuvaa metaboliaa, sillä amlodipiinin pitoisuus plasmassa nousee 50 % ja amlodipiinin vaikutus lisääntyy. On mahdollista, että voimakkaammat CYP3A4-entsyymien estäjät (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) nostavat amlodipiinin pitoisuutta plasmassa diltiatseemia enemmän. Amlodipiinin ja CYP3A4-entsyymien estäjien yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

CYP3A4 induktorit: CYP3A4-entsyymiä indusoivien aineiden (kuten rifampisiini ja mäkikuisma) vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. Samanaikainen käyttö voi alentaa plasman amlodipiinipitoisuutta. Amlodipiinin ja CYP3A4-entsyymiä indusoivien valmisteiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa greippimehu, simetidiini, alumiini/magnesium (antasidi) ja sildenafili eivät vaikuttaneet amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin: Amlodipiini saattaa voimistaa muiden verensäätöaineiden, kuten beetasalpaajien, ACE:n estäjien, alfa-1-salpaajien ja diureettien, vaikutusta. Kalsiumsalpaajan ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi johtaa sydämen vajaatoimintaan, hypotensioon ja (uuteen) sydäninfarktiin riskipotilailla (esimerkiksi sydäninfarktin jälkeen).

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin tai siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

Amlodipiini ei vaikuta laboratoriotutkimusten tuloksiin.

4.6. Raskaus ja imetys

Amlodipiinin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyissä reproduktiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa on todettu toksisuutta suurilla annoksilla (ks. osio 5.3.). Ihmisen lisääntymiseen kohdistuvia riskejä ei tunneta. Amlodipiinia ei tule käyttää raskauden aikana kuin erityisestä syystä. Ei tiedetä erittykö amlodipiini äidinmaitoon. Imettäminen on suositeltavaa lopettaa amlodipiinihoidon ajaksi.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amlodipiinin mahdolliset haittavaikutukset, kuten huimaus, päänsärky, uupumus tai pahoinvointi, voivat heikentää reaktiokykyä.

4.8. Haittavaikutukset

Alla luetellut haittavaikutukset on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai haittavaikutusseurannassa tavanomaisen kliinisen käytön yhteydessä. Esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: >1/10

Yleinen: >1/100 ja <1/10

Melko harvinainen: >1/1000 ja <1/100

Harvinainen: >1/10000 ja <1/1000

Hyvin harvinaiset: <1/10000 mukaan lukien yksittäistapaukset

Veri ja imukudos:

- hyvin harvinaiset: leukopenia, trombosytopenia

Umpieritys:

- melko harvinaiset: gynekomastia

Aineenvaihdunta- ja ravitsemus

- hyvin harvinaiset: hyperglykemia

Hermosto

- yleiset: päänsärky (erityisesti hoidon alussa), uupumus, huimaus, heikkous
- melko harvinaiset: yleinen sairautentunne, suun kuivuminen, vapina, tuntohäiriöt, lisääntynyt hikoilu
- hyvin harvinaiset: perifeerinen neuropatia

Silmät:

- melko harvinaiset: näköhäiriöt

Psyykkiset haitat:

- melko harvinaiset: unihäiriöt, ärtyneisyys, masennus
- harvinaiset: sekavuus, mielialan vaihtelut mukaan lukien ahdistuneisuus

Sydän

- yleiset: sydämen tykytys
- melko harvinaiset: pyörtyminen, takykardia, rintakipu, *angina pectoris* saattaa vaikeutua hoidon alussa, yksittäistapauksissa on kuvattu sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla sydäninfarkteja ja rytmihäiriötä (lisälyönnit, kammiotakykardia, bradykardia ja eteisperäiset rytmihäiriöt), mutta haittavaikutusten yhteys amlodipiinihoitoon on epäselvä

Verisuonisto:

- melko harvinaiset: hypotensio
- hyvin harvinaiset: vaskuliitti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

- melko harvinaiset: hengenahdistus, nuha
- hyvin harvinaiset: yskä

Ruuansulatuselimistö:

- yleiset: pahoinvointi, ruuansulatushäiriöt, vatsakipu
- melko harvinaiset: oksentelu, ripuli, ummetus, ienhyperplasia
- hyvin harvinaiset: gastriitti

Maksa- ja sappit:

- harvinaiset: kohonneet maksaentsyymiarvot, keltaisuus, maksatulehdus
- hyvin harvinaiset: haimatulehdus

Iho ja ihonalaiskudos:

- hyvin yleiset: nilkkaturvotus
- yleiset: kasvojen punoitus ja kuumuuden tunne, erityisesti hoidon alussa
- melko harvinaiset: exanteema, kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö, ihon värimuutokset
- hyvin harvinaiset: angioedeema, yksittäistapauksina on kuvattu allergisia reaktiota, joihin on liittynyt kutina, ihottuma, angioedeema ja *erythema exsudativum multiforme* (lääkeainehottuma), eksfoliatiivinen dermatiitti ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeemaa on ilmennyt

Luusto, lihakset ja sidekudos:

- melko harvinaiset: lihaskrampit, selkäkipu, lihas- ja nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet:

- melko harvinaiset: tihentynyt virtsaamistarve

Sukupuolielimet ja rinnat:

- melko harvinaiset: impotenssi

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:

- melko harvinaiset: painon lisääntyminen tai lasku

4.9. Yliannostus

Tahallisesta yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Käytettävissä olevan tiedon perusteella merkittävä yliannostus (yli 100 mg) saattaa aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation, jota seuraa huomattava ja mahdollisesti pitkittynyt systeemisen verenpaineen lasku. Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutunut kliinisesti merkittävä verenpaineen lasku tulee hoitaa aktiivisesti tukemalla sydämen ja verenkierron toimintaa, mm. seuraamalla tiiviisti sydän- ja hengitystoimintoja, nostamalla raajat kohoasentoon, seuraamalla verenkierron volyymia ja virtsamääriä.

Vasokonstriktori auttaa palauttamaan verisuoniston tonuksen ja verenpaineen, edellyttäen että sen käytölle ei ole estettä. Laskimosisäinen kalsiumglukonaatti saattaa olla hyödyllistä kalsiumkanavasalpauksen vaikutusten kumoamisessa. Vatsahuuhtelusta voi olla hyötyä joissakin tapauksissa. Lääkehiilen anto vähentää amlodipiinin imeytymisnopeutta terveillä koehenkilöillä, mikäli se annetaan viimeistään kahden tunnin kuluttua amlodipiinin (10 mg) nauttimisesta. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, koska amlodipiini sitoutuu merkittävästi plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dihydropyridiinijohdokset. ATC-koodi C08CA01.

Amlodipiini on kalsiuminestäjä, joka estää kalsiumionien sisäänvirtausta sydänlihakseen ja sileään lihakseen. Amlodipiinin alentaa verenpainetta relaksoimalla verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismissa, jolla amlodipiini helpottaa angina pectoris -oireita, ei ole täysin selvitetty, mutta seuraavalla kahdella tekijällä on merkitystä:

1. Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja vähentäen ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaa sydän työskentelee. Sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiakulutusta ja hapentarvetta.
2. Amlodipiini todennäköisesti myös laajentaa sepelvaltimoita, sekä pääsuonia että arterioleja. Vasodilataatio parantaa sydänlihaksen hapensaantia potilailla, joilla on Prinzmetal-angina.

Verenpainepotilaille saadaan kerran päivässä -annoksella kliinisesti merkittävä 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku sekä makuulla että pystyasennossa mitattaessa. Angina pectoris -potilailla kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää rasituksen sietoaikaa, viivästyttää angina pectoris -kohtausta ja 1 mm:n ST-tason laskun ilmaantumista. Amlodipiini vähentää kipukohtauksia ja nitroglyseriinitablettien kulutusta.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta. Hemodynaamiset sekä rasituksen perustuvat kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on NYHA II-IV luokituksen mukainen sydämen vajaatoiminta, ovat osoittaneet, että amlodipiini ei heikentänyt kliinistä tilaa, kun mittareina olivat rasituksen sietokyky, vasemman kammion ejektiofraktio ja kliiniset oireet.

Lumekontrolloitu tutkimus (PRAISE) potilailla, joilla oli NYHA III-IV luokan sydämen vajaatoiminta ja jotka saivat digoksiinia, diureetteja ja ACE-estäjiä, osoitti, että amlodipiini ei lisää kuolleisuutta, eikä kuolleisuuden ja sairastavuuden yhdistettyä riskiä sydämen vajaatoiminnassa.

Seurantatutkimus (PRAISE-2) osoitti, että amlodipiini ei vaikuta kokonais- eikä kardiovaskulaarikuolleisuuden potilailla, joilla oli NYHA III-IV luokan sydämen vajaatoiminta ilman iskeemistä syytä. Tässä tutkimuksessa amlodipiinin käyttöön liittyi tavallista useammin keuhkoödeemaa, vaikka tämä ei ollut aiheuttanut oireiden lisääntymistä.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen/Jakautuminen. Suun kautta terapeuttisina annoksina annettu amlodipiini imeytyy hitaasti. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta amlodipiinin imeytymiseen. Muuttumattoman amlodipiinin absoluuttisen hyötöosuuden on arvioitu olevan 64-80 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Amlodipiinin pKa-arvo on 8,6. In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että jopa 97,5 % amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Metabolial/ Eliminaatio. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 35-50 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan, kun lääkettä on nautittu 7-8 peräkkäisenä päivänä. Amlodipiini metaboloituu runsaasti inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Noin 60 % annoksesta erittyy virtsaan ja tästä 10 % muuttumattomana amlodipiinina.

Iäkkäät potilaat. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yhtä nopeasti iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla. Puhdistuma pyrkii pienemään, minkä vuoksi pitoisuus-aika -käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvaa sekä eliminaation puoliintumisaika pitenee. Annossuositus iäkkäille on sama kuin nuoremmille, mutta annoksen nosto tulee tehdä varoen.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Amlodipiini metaboloituu runsaasti inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Kanta-aineesta 10 % erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnan aste ei vaikuta amlodipiinipitoisuuksiin, mikä vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan normaalia annostusta. Amlodipiini ei ole dialysoitavissa.

Maksan vajaatoiminta. Amlodipiinin puoliintumisaika pitenee potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Rotilla tehdyissä reproduktiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa on suurilla annoksilla todettu synnytyksen viivästymistä, synnytysvaikeuksia sekä sikiön ja vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

HDPE-muovipurkit: 18 kuukautta
Läpipainopakkaukset: 2 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytettävä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10, 20, 28, 30, 50, 98 ja 100 tablettia polyamidi, alumiini, polyvinylikloridi/alumiini paperi läpipainopakkauksissa, pahvipakkauksessa
90, 100 ja 500 tablettia HDPE-muovipurkeissa, jossa lapsiturvallinen korkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd.
Riverview Road
Beverley, East Yorkshire, HU17 OLD
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

18363

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.09.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.3.2008