

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin AbZ-Pharma 5 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää vaikuttavana aineena amlodipiinimaleaattia vastaten 5 mg amlodipiinia.

Apuaineet, ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa toisella puolella jakouurre.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

- Hypertonia.
- Stabiili angina pectoris.
- Prinzmetalin angina ja varianttiangina.

### 4.2. Annostus ja antotapa

#### Aikuiset:

#### *Hypertonia ja angina pectoris:*

Suosittelun aloitusannos on 5 mg kerran päivässä. Tarpeen mukaan annosta voidaan nostaa enimmäisannokseen 10 mg /vrk saakka.

Amlodipiinin annostusta ei tarvitse muuttaa yhteiskäytössä tiatsididiureettien, beetasalpaajien tai angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjien kanssa.

#### Vanhukset:

Suosittelun aloitusannos ja hoitoannos on sama kuin aikuisilla.

#### Lapset:

Amlodipiinin käyttöä lapsilla ei suositella, koska riittävää tietoa tehosta ja turvallisuudesta ei ole käytettävissä.

#### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta:

Kuten muidenkin kalsiumantagonistien myös amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Amlodipiinia tulee käyttää varoen näillä potilailla. Annossuositukset eivät ole vakiintuneet.

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä voidaan käyttää normaalia annostusta.

### 4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys amlodipiinille, muille dihydropyridiineille (esim. nifedipiini tai felodipiini) tai jollekin valmisteeseen apuaineelle.

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kuten muidenkin kalsiumantagonistien myös amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Amlodipiinia tulee käyttää varoen näillä potilailla. Annossuosituksot eivät ole vakiintuneet.

Amlodipiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on todettu kardiogeeninen sokki tai kliinisesti merkittävä aorttastenoosi. Amlodipiinin käytön tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisen kriisin yhteydessä ei ole osoitettu. Amlodipiinin käytöstä ilman muuta lääkitystä akuutin sydäninfarktin aikana tai sitä seuraavaan neljän viikon kuluessa ei ole käytettävissä tutkimustuloksia.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Amlodipiinia voidaan käyttää turvallisesti tiatsididiureettien, alfasalpaajien, beetasalpaajien, ACE-estäjien, pitkävaikutteisten nitraattien, sublinguaalisen nitroglyseriinin, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden, antibioottien ja oraalisten sokeritautilääkkeiden kanssa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa on voitu osoittaa, ettei amlodipiini käytettäessä samanaikaisesti digoksiinin kanssa muuta digoksiinin pitoisuutta seerumissa tai vaikuta sen renaaliseen puhdistumaan ja että simetidiini ei yhteiskäytössä amlodipiinin kanssa vaikuta amlodipiinin farmakokinetiikkaan.

In vitro –tutkimukset humaaniplasmalla ovat osoittaneet, ettei amlodipiini vaikuta digoksiinin, fenytoiinin, varfariinin tai indometasiinin proteiinisitoutumiseen.

Terveillä, miespuolisilla vapaaehtoisilla amlodipiinin samanaikainen nauttiminen ei merkittävästi muuttanut varfariinin vaikutusta hyytymisaikoihin.

Farmakokineettiset tutkimukset siklosporiinilla ovat osoittaneet, ettei amlodipiini vaikuta merkittävästi siklosporiiniin farmakokinetiikkaan.

Sildenafilin (Viagra®) 100 mg:n yksittäisannoksen ei ole todettu vaikuttavan amlodipiinin farmakokineettisiin parametreihin verenpainepotilailla.

Toistuvien amlodipiiniannosten (10 mg/vrk) ottaminen atorvastatiinihoidon aikana ei ole vaikuttanut merkittävästi atorvastatiinin steady state –farmakokineettisiin parametreihin.

#### **4.6. Raskaus ja imetys**

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole varmistettu. Rotilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa, joissa käytetyt annokset olivat 50-kertaisia verrattuna ihmisille suositeltuihin enimmäisannoksiin, amlodipiinin ei todettu aiheuttaneen muuta kuin synnytyksen viivästymistä ja sen kestoajan pidentymistä. Raskauden aikainen käyttö on suositeltavaa ainoastaan, jos turvallisempaa hoitotapaa ei ole, tai kun tauti hoitamattomana aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Tietoa amlodipiinin mahdollisesta siirtymisestä äidinmaitoon ei ole ja sen vuoksi imettäminen tulisi keskeyttää amlodipiinihoidon ajaksi.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Amlodipiinilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn..

#### 4.8. Haittavaikutukset

Amlodipiinin yleisin haittavaikutus on annosriippuvainen, lievä tai keskivaikea turvotus. Plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa turvotusta todettiin 3 %:lla potilaista annoksen ollessa 5 mg/vrk ja 11 %:lla potilaista, joiden vuorokausiannos oli 10 mg. Noin 1 % potilaista keskeytti osallistumisensa kliiniseen kokeeseen turvotuksen vuoksi.

Yleiset haittavaikutukset (>1 %):

*Yleisoireet:* turvotus, päänsärky, kasvojen punoitus, väsymys ja voimattomuus.

*Keskushermosto:* uneliaisuus.

*Verenkiertoelimistö:* palpitaatio, huimaus.

*Ruoansulatuskanava:* pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt, vatsakivut.

*Hengitys:* hengenahdistus.

*Neurologiset:* lihaskouristukset.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (0,1 – 1 %):

*Yleisoireet:* selkäkivut, yleinen sairautentunne, suun kuivuminen, lisääntynyt hikoilu.

*Veri:* leukopenia, trombosytopenia.

*Verenkiertoelimistö:* verenpaineen lasku, takykardia, rintakivut, vaskuliitti, synkopea.

*Endokriiniset:* gynekomastia.

*Ruoansulatuskanava:* ienhyperplasia, ripuli, ummetus

*Iho:* ihottuma, ihon kutina, hiustenlähtö.

*Maksa:* pankreatiitti.

*Lihakset ja luusto:* nivel- ja lihaskivut.

*Neurologiset:* perifeerinen neuropatia.

*Keskushermosto:* unihäiriöt, ärtyvyys, mielialavaihtelut.

*Urogenitaaliset:* tihentynyt virtsaamistarve, impotenssi.

*Silmä:* näköhäiriöt.

Harvinaiset haittavaikutukset (< 0,1 %):

*Yleisoireet:* angioödeema.

*Verenkiertoelimistö:* ekstrasystolia.

*Iho:* urtikaria.

*Maksa:* kohonneet maksaentsyymiarvot, ikterus, hepatiitti.

*Metaboliset:* hyperglykemia.

*Keskushermosto:* sekavuus.

Yksittäistapauksissa on todettu allergisia reaktioita mukaan lukien erythema multiforme.

Joissakin tapauksissa on sepelvaltimotaudin hoidon yhteydessä potilailla todettu angina pectoriksen pahenemista, sydäninfarkteja ja rytmihäiriöitä, mutta yhteyttä amlodipiinin kanssa ei ole voitu varmistaa.

#### 4.9. Yliannostus

Hiirillä ja rotilla 40 mg/kg ja 100 mg/kg yksittäisannokset ovat aiheuttaneet koe-eläinten kuolemia. Koiralla 4 mg/kg kerta-annos aiheutti merkittävää perifeeraalista vasodilataatiota ja hypotensiota.

Ihmisellä yliannoksen voidaan odottaa aiheuttavan voimakasta perifeeraalista vasodilataatiota, johon liittyy merkittävää verenpaineen laskua ja mahdollisesti reflektorista takykardiaa. Vain muutamia tarkoituksellisia yliannostustapauksia tunnetaan. Yhdessä tapauksessa potilas oli ottanut 250 mg kerta-annoksen, mutta säilyi oireettomana eikä joutunut sairaalahoitoon. Toiselle, 120 mg kerta-annoksen ottaneelle suoritettiin vatsantyhjennys ja potilas pysyi normotensiivisenä. Kolmannessa tapauksessa (105 mg kerta-annos) potilaalle kehittyi vakava verenpaineen lasku (90/50 mmHg), joka saatiin normalisoitua plasman lisäyksellä.

Potilas, joka otti 70 mg amlodipiinia ja tuntemattoman määrän bentsodiatsepiinia itsemurhatarkoituksessa, joutui sokkiin ja seuraavana päivänä kuollessaan hänellä oli vielä epätavallisen korkea plasman bentsodiatsepiinipitoisuus.

Erässä tapauksessa 19-kuukauden ikäinen poikalapsi otti vahingossa 30 mg kerta-annoksen amlodipiiniä (noin 2 mg/kg). Potilaalla ei todettu verenpaineen laskua, mutta kohonnutta sydämen lyöntitiheyttä (180/min) hoidettiin asianmukaisesti. Potilaalla ei todettu seuraavana päivänä mitään seurannaisvaikutuksia.

Jos todetaan huomattava yliannostus, aktiivinen sydän- ja hengityselinseuranta tulee aloittaa välittömästi. Säännöllinen verenpaineen seuranta on myös välttämätöntä. Kliinisesti merkittävä hypotensio tulee hoitaa aktiivisesti sydäntä ja verenkiertoa tukemalla mm. seuraamalla jatkuvasti sydän- ja hengitystoimintoja, nostamalla raajat ylös ja tarkkailemalla nestevolyymin kiertoa ja virtsamäärää. Vasopressorin käytöstä voi olla hyötyä ylläpidettäessä verisuonten tonusta ja verenpainetta edellyttäen, ettei sen käytölle ole kontraindikaatiota. Laskimonsisäisen kalsiumglukonaatin anto voi olla avuksi kumottaessa lääkkeen kalsiumkanavan sulkijavaikutusta. Koska amlodipiini on hyvin suuressa määrin proteiineihin sitoutunut, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Kalsiumantagonisti.

*ATC-koodi:* C08CA01

Amlodipiini on dihydropyridiiniin kuuluva kalsiumantagonisti (hitaan kanavan sulkija), joka estää kalsiumionien sisäänvirtausta solukalvojen läpi sileään ja sydänlihakseen. Tästä on seurauksena verisuonten sileään lihaksistoon kohdistuva relaksaatiovaikutus.

Amlodipiinin antihypertensiivinen vaikutus johtuu sen suorasta verisuonten sileään lihaksistoon kohdistuvasta relaksaatiovaikutuksesta, joka alentaa ääreisverenkierron kokonaisvastusta.

Angina pectoris -potilailla mekanismi, jolla amlodipiinin uskotaan alentavan iskeemistä kokonaisuormaa johtuu kahdesta vaikutuksesta: sydänlihaksen hapenkulutuksen ja hapentarpeen väheneminen ääreisverenkierron kokonaisvastuksen pienenemisen seurauksena ja sydänlihaksen hapensaannin parantaminen sepelvaltimoiden, sekä pääsuonien että arterioliin dilataation seurauksena.

Farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi amlodipiini aiheuttaa kerran päivässä –annoksella hitaasti alkavan verenpaineen laskun, joka kestää 24 tunnin ajan. Kliinisesti merkittävä verenpaineen lasku havaitaan 6 - 10 tuntia oraalisen annoksen ottamisen jälkeen.

Pitkäaikaishoidossa maksimaalinen verenpaineenlasku havaitaan 6-12 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen. Kun amlodipiinin pitkäaikaishoito lopetetaan tehokas verenpainetta alentava vaikutus säilyy noin 48 tunnin ajan viimeisestä annoksesta. Verenpaineen palautuminen hoitoa edeltävälle tasolle kestää noin 5-6 päivää.

Angina pectoris -potilailla amlodipiinin annostelu kerran päivässä parantaa merkittävästi raskituksen sietokykyä ja vähentää sekä angina pectoris -kohtausten frekvenssiä ja lyhytvaikutteisen nitraatin kulutusta.

### 5.2. Farmakokinetiikka

Suun kautta otetun terapeuttisen annoksen jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttinen hyötyosuus on 64 – 80 %. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen. Amlodipiinin steady state –plasmapitoisuus saavutetaan n. 7-8 päivässä.

Keskimääräinen jakaantumistilavuus on 21 l/kg, mikä viittaa siihen, että suuri osa imeytyneestä lääkeaineesta on jakaantuneena kudoksiin. Amlodipiinista noin 95 % sitoutuu plasman proteiineihin. Amlodipiini metaboloituu lähes täydellisesti maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista noin 60 % erittyy virtsaan. Noin 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä sekä iäkkäillä potilailla voidaan käyttää normaalia annostusta, vaikka amlodipiinipuhdistuma iäkkäillä potilailla onkin jonkin verran alentunut.

### 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

*Karsinogeenisuus:* Amlodipiinilla ei ole todettu mitään viitteitä karsinogeenisista ominaisuuksista hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa, joilla koe-eläimille annettiin 24 kk ajan 0,5, 1,25, ja 2,5 mg/kg päiväannoksia.

*Mutageenisuus:* Mutageenisuustestit eivät ole antaneet viitteitä mutageenisuudesta geeni- tai kromosomitasolla.

*Vaikutus fertiilitettiin:* Amlodipiini ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien fertiilitettiin kokeissa, joissa koe-eläimet saivat päiväannoksia 10 mg/kg saakka. Eräässä tutkimuksessa amlodipiinin on kuitenkin havaittu alentavan urosrottien hedelmällisyyttä. Amlodipiini annoksella 0.04 mg/kg 30 päivän ajan alensi plasman FSH- ja testosteronipitoisuuksia 17% ja 35 %, kun taas LH ja prolaktiinipitoisuudet pysyivät muuttumattomina. Lisäksi urosten sperman tuotanto väheni 14 % ja siittiöiden määrä spermassa pieneni 23 %.

Todetut kardiotoksiset vaikutukset koirilla, joille annettiin toistuvasti kumulatiivisesti hypotensiivisiä vaikutuksia aiheuttavia annoksia, ei ole merkitystä potilaille, koska havaitut muutokset ovat sellaisia hemodynaamisia muutoksia, joita ei tavata ihmisellä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), vedetön kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti.

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3. Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4. Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### 6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Al/laminoitu OPA/Al/PVC läpipainopakkaus. Pakkaus koot 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 98, 100 ja 100x1 tablettia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbZ Pharma GmbH

Dr.-Georg-Spohn-Strasse 7

D-89143 Blaubeuren, Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18156

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.9.2003

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.10.2004