

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin Sandoz 5 mg tabletit
Amlodipin Sandoz 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

Yksi tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (besilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pitkänomainen, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”5”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pitkänomainen, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”10”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine

Krooninen, stabili angina pectoris

Angiospastinen (Prinzmetalini) angina

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Sekä kohonneen verenpaineen että angina pectoriksen hoidossa tavallinen aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa enintään 10 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Verenpainepotilaille Amlodipin Sandoz-valmistetta on käytetty samanaikaisesti tiatsididiureetin, alfasalpaajan, beetasalpaajan tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän kanssa. Angina pectoriksen hoidossa Amlodipin Sandoz-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden angina pectorista lievittävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on nitraattihoidosta ja/tai riittävästä beetasalpaajahoidosta huolimatta oirehtiva angina pectoris.

Amlodipin Sandoz-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien, beetasalpaajien tai ACE:n estäjien kanssa.

Pediatriset potilaat

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

Suun kautta annettava suositeltu aloitusannos kohonneen verenpaineen hoitoon 6–17-vuotiaille lapsipotilaille on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos verenpaineen hoitotavoitetta ei saavuteta 4 viikon kuluessa. Yli 5 mg vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 6-vuotiaat lapset

Tietoja ei ole saatavilla.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäät potilaat sietävät samansuuruisia amlodipiiniannoksia yhtä hyvin kuin nuoremmat potilaat. Iäkkäille potilaille suositellaan normaalia annostusta, mutta varovaisuutta on noudatettava annostusta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta ja siksi suositellaan normaaliannostusta. Amlodipiini ei dialysoidu.

Maksan vajaatoiminta

Annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi annos on valittava huolellisesti ja hoito on aloitettava annostusasteikon pienemmästä päästä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilaissa, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Amlodipiinin anto on aloitettava pienimmällä annoksella ja annosta suurennettava hitaasti potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Antotapa

Suun kautta otettava tabletti

4.3 Vasta-aiheet

Amlodipiinia ei saa antaa potilaalle,

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Sydämen vajaatoiminta:

Sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava

annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Maksan vajaatoiminta:

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille hidaskasvun suurentaminen ja huolellinen seuranta voivat olla tarpeen.

Lätkät:

Lätkäille potilaille lääkemannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta:

Amlodipiinia voidaan antaa tavanomaisina annoksina. Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Amlodipiini ei dialysoidu.

Amlodipin Sandoz sisältää natriumia:

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 lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiinien estäjät, atsoliiryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinipitoisuuden suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

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): Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinäitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiini lisää muiden verenpainetta alentavien 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 (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät: 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: Amlodipiinin (10 mg toistuvasti) ja simvastatiinin (80 mg) samanaikaisen annon yhteydessä simvastatiinialtistus kasvoi 77 % pelkkään simvastatiinin antoon verrattuna. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg vuorokaudessa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa 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. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Amlodipin Sandoz -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytys, punoitus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus 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 arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Masennus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), unettomuus
	Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	Yleinen	Uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky (varsinkin hoidon alussa)
	Melko harvinainen	Vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, parestesiat
	Hyvin harvinainen	Lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia
	Tuntematon	Ekstrapyramidaalinen häiriö
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia)
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Yleinen	Sydämentykytytys
	Melko harvinainen	Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Verisuonisto	Yleinen	Punoitus
	Melko harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Yskä, nuha
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia, suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
	Melko harvinainen	Oksentelu, suun kuivuminen
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus, keltaisuus, kohonneet maksaentsyymiarvot*
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, ihottuma, eksanteema, nokkosihottuma
	Hyvin harvinainen	Angioedeema, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nilkkojen turvotus, lihaskrampit
	Melko harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja	Hyvin yleinen	Turvotukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, voimattomuus
	Melko harvinainen	Rintakipu, kivuntunne, huonovointisuus
Tutkimukset	Melko harvinainen	Painonnousu, painonlasku

*viittaa useimmiten kolestaasiin

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemusta tahallisesta yliannostuksesta on vähän.

Oireet:

Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannostus saattaa aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu voimakasta ja todennäköisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, josta on voinut seurata jopa kuolemaan johtava sokki.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoidoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito:

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuvaa kliinisesti merkitsevää hypotensiota hoidetaan tukemalla aktiivisesti sydäntä ja verenkiertoa, muun muassa seuraamalla tiiviisti sydämen ja hengityksen toimintaa, kohottamalla raajat ja tarkkailemalla kiertävän veren määrää ja erittyneen 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 mahahuuhtelu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihäiriötä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen.

Koska amlodipiini sitoutuu hyvin suuressa määrin 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 dihydropyridiinien ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hitaan kanavan sulkija tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumionien sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi perustuu sen suoraan verisuonten sileää lihasta relaksoivaan vaikutukseen.

Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla amlodipiini lievittää angina pectoriksen oireita, ei ole täysin selvitetty. Amlodipiini vähentää kuitenkin iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

1. Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja, mikä vähentää ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen rytmi pysyy vakaana, tämä sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.
2. Amlodipiini laajentaa todennäköisesti myös suuria ja pieniä sepelvaltimoita sekä normaaleilla että iskeemisillä alueilla. Dilataatio lisää sydänlihaksen hapensaantia koronaarispasmassa (Prinzmetal-angina, variantti angina).

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 vuorokaudessa otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden rasituksen sietoaikaa ja siirtää rintakivun alkamista ja aikaa 1 mm:n ST-välin laskun ilmaantumiseen. Amlodipiini harventaa myös rintakipukohtauksia ja vähentää nitroglyseriinitablettien tarvetta.

Amlodipiinin käyttöön ei ole liittynyt haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin, joten se sopii myös niiden potilaiden hoitoon, joilla on astma, diabetes tai kihti.

Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien ehkäisyssä arvioitiin CAMELOT-tutkimuksessa (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Tutkimus oli itsenäinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 1997 potilasta. Tavanomaisen statiini-, beetasalpaaja-, diureetti- ja asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi 663 potilasta sai amlodipiinia 5–10 mg/vrk, 673 potilasta sai enalapriilia 10–20 mg/vrk ja 655 potilasta sai lumelääkettä 2 vuoden ajan. Taulukossa 1 on yhteenveto tärkeimmistä tehoa kuvaavista tuloksista. Tulokset osoittavat, että amlodipiinihoitoa saaneilla sepelvaltimotautipotilailla oli vähemmän angina pectoriksesta aiheutuneita sairaalahoitojaksoja ja revaskularisaatiotoimenpiteitä.

Taulukko 1. CAMELOT-tutkimuksen merkittävien kliinisten tulosten esiintyvyys

Tulokset	Sydän- ja verisuonitapahtumat, lukumäärä (%)			Amlodipiini vs. lumelääke	
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 % CI)	P-arvo
<u>Ensisijainen päätetapahtuma</u>					
Haitalliset sydän- ja verisuonitapahtumat	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003

Yksittäiset osatekijät

Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Angina pectoriksesta johtuneet sairaalahoitojaksot	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Ei-fataalit sydäninfarktit	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Aivohalvaus tai TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Sydän- ja verisuonikuolemat	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoitojaksot	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Elvytetty sydämenpysähdys	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ei oleellinen	0,04
Uusi perifeerinen verisuonisairaus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Lyhenteet: CI = luottamusväli, TIA = ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö.

Käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta

NYHA-luokan II-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasioksentiedon mittaamiseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini heikennä kliinistä tilaa rasioksen sietokyvyn, vasemman kammion ejektiofraktion ja kliinisten oireiden osalta.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini suurentanut kuolleisuuden riskiä eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistettyä riskiä.

Amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) kiinteäannoksista ACE:n estäjää, digitalista ja diureettia saavilla potilailla, joilla oli NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoiminta ilman kliinisiä oireita tai iskeemiseen perussairauteen viittaavia objektiivisiä löydöksiä. Samassa potilaspopulaatiossa amlodipiini-hoitoon liittyi keuhkoedeeman lisääntymistä.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempiä 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.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiaasta 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 viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %), tyyppi 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (11,6 %), EKG:llä tai kaikukardiografialla 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 klooritalidoniiniperustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 % luottamusväli [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] $p = 0,20$).

Pediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)

Tutkimus, johon osallistui 268 iältään 6–17-vuotiaasta ja pääosin sekundaarista hypertensiota sairastavaa lasta ja jossa verrattiin 2,5 mg ja 5,0 mg amlodipiiniannoksia lumelääkkeeseen, osoitti molempien amlodipiiniannosten alentavan systolista verenpainetta merkittävästi enemmän kuin lumelääke. Kahden annoksen välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Amlodipiinin pitkäaikaisen käytön vaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lapsuusiässä saadun amlodipiinihoidon pitkäaikaista vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentämiseen aikuisiässä ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuina hoitoannoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64–80 %.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio/eliminaatio

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

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 74 iältään 1–17-vuotiaalle hypertensiiviselle lapselle (34 potilasta oli 6–12-vuotiaita ja 28 potilasta oli 13–17-vuotiaita), jotka saivat 1,25–20 mg amlodipiinia vuorokaudessa joko kerran tai kahdesti päivässä annettuna. 6–12-vuotiailla pojilla tyyppillinen puhdistuma suun kautta annon jälkeen (CL/F) oli 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h. 13–17-vuotiailla nuorilla vastaava puhdistuma oli pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Yksilöidenvälinen altistus vaihteli suuresti. Alle 6-vuotiaista lapsista raportoituja tietoja on vähän.

Iäkkäät

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla yhtä kauan aikaa. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii hidastumaan, jolloin kokonaisaltistus suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kokonaisaltistuksen suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen olivat tutkitulle ikäryhmälle odotetun mukaiset, kun potilailla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksanvajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, mistä seuraa puoliintumisaajan pidentyminen ja kokonaisaltistuksen (AUC) suureneminen (noin 40–60 %).

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 kehon pinta-alaan [mg/m²] perustuva enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisillä käytettyyn annokseen (mg/kg), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatisidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

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

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkevalmisteeseen liittyviä vaikutuksia geneisissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

HDPE-purkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tabletit on pakattu Alu/PVC- tai Alu/OPA/Alu/PVC-läpipainopakkauksiin ja pahvikoteloon tai pakattu HDPE-purkkeihin, joissa kierrekorkki (peukaloinnin paljastava mekanismi).

Pakkaus koot:

Läpipainopakkaus (Alu/PVC) / Läpipainopakkaus (Alu/OPA/Alu/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 ja 120 tablettia.

HDPE-purkki: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 22230
10 mg: 22231

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.03.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin Sandoz 5 mg tabletter
Amlodipin Sandoz 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som besilat)

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som besilat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

5 mg tabletter:

Vit eller nästan vit, avlång tablett med fasade kanter, brytskåra på den ena sidan och märkt "5" på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tabletter:

Vit eller nästan vit, avlång tablett med fasade kanter, brytskåra på den ena sidan och märkt "10" på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Kronisk stabil 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. Dosen kan ökas till maximalt 10 mg beroende på patientens svar på behandlingen.

Hos patienter med hypertoni har Amlodipin Sandoz använts i kombination med tiaziddiuretikum, alfablockerare, betablockerare eller ACE-hämmare. Vid angina pectoris kan Amlodipin Sandoz användas som monoterapi eller i kombination med annat läkemedel mot angina pectoris till patienter med angina pectoris som är refraktär mot nitrater eller mot adekvata doser av betablockerare.

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

Pediatrisk population

Barn och ungdomar i åldern 6–17 år med hypertension

Den rekommenderade initiala blodtryckssänkande dosen för barn mellan 6–17 år är 2,5 mg dagligen. Om tillfredsställande terapivar ej uppnåtts efter 4 veckor rekommenderas att dosen ökas till 5 mg dagligen. Doser överskridande 5 mg dagligen har inte studerats hos barn (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Barn under 6 år

Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Förändringar i halten av amlodipin i plasma korrelerar inte med graden av njursvikt. Den normala dosen rekommenderas därför. Amlodipin är inte dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Någon dosregim för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts; amlodipin ska därför administreras med försiktighet och startdosen bör läggas på 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.

Administreringssätt

Tablett för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot dihydropyridinderivat, amlodipin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hypotension
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödeshinder i vänstra kammaren (t.ex. höggradig aortastenos)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter 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 med patienter som haft svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen för lungödem högre i den grupp av patienter som fick amlodipin än i den grupp som fick placebo (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Nedsatt leverfunktion:

Halveringstiden för amlodipin är förlängd och AUC värdena är högra hos patienter med nedsatt leverfunktion, dosrekommendationer har inte fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och ges med försiktighet till dessa patienter, både vid initial behandling och när dosen har ökats. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Äldre:

Hos äldre patienter ska försiktighet iakttas då dosen ökas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion:

Amlodipin kan användas av patienter med njursvikt i normala doser. Förändringar i halten av amlodipin i plasma korrelerar inte med graden av njursvikt. Amlodipin kan inte elimineras med dialys.

Amlodipin Sandoz innehåller 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 antimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta öknings i exponering av amlodipin vilket medför ökad risk för hypotoni. De kliniska effekterna 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, hypericum perforatum).

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till 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 och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin ökar 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 av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin enbart. Begränsa simvastatindosen till 20 mg dagligen till patienter som får amlodipin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av amlodipin under graviditet hos människa har inte fastställts.

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

Användning under graviditet rekommenderas endast om inget säkrare alternativ finns att tillgå och om sjukdomen utgör en större risk för modern och fostret än medicineringen.

Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk 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. Ett beslut ska tas om att fortsätta eller sluta att amma eller att fortsätta eller avsluta läkemedelsbehandlingen med amlodipin med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av amlodipinbehandlingen för modern.

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om 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 inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionsförmågan kan vara nedsatt hos patienter som får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående efter att ha tagit Amlodipin Sandoz. Försiktighet ska iakttas särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med amlodipin enligt följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Depression, humörsvägningar (även ångest), sömnsvårigheter
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dåsighet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Skakningar, smakstörningar, synkope, hypoestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidal sjukdom
Ögon	Vanliga	Synstörningar (inklusive diplopi)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning
	Mindre vanliga	Arytmi, (inklusive bradykardi, kammartakykardi och förmaksflimmer)
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Heta vallningar
	Mindre vanliga	Hypotension
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Hosta, snuva
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmäta, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning)
	Mindre vanliga	Kräkning, muntorrhet

	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, ökning av leverenzymvärdena*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgning, ökad svettning, klåda, utslag, exantem, nässelutslag
	Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ankelsvullnad, muskelkramp
	Mindre vanliga	Ledvärk, muskelvärk, ryggvärk
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Störd urinerings, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem
	Vanliga	Trötthet, asteni
	Mindre vanlig	Bröstsmärta, värk, känsla av att vara sjuk
Undersökningar	Mindre vanlig	Viktökning, viktninskning

*oftast förenligt med kolestas

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

Erfarenheten av avsiktlig överdosering hos människa är begränsad.

Symtom:

Tillgängliga uppgifter antyder att en stor överdos kan leda till kraftig perifer vasodilatation och eventuell reflex takykardi. Uttalad och förmodligen utdragen systemisk hypotension, t.o.m. chock med dödlig utgång, har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogen lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

Behandling:

Kliniskt signifikant hypotension p.g.a. amlodipinöverdos kräver aktivt kardiovaskulärt stöd, inklusive tät uppföljning av patientens hjärt- och andningsfunktion, upplyftande av nedre extremiteterna och uppmärksamhet på den cirkulerande vätskevolymen och urinutsöndringen.

Behandling med kärlsammandragande läkemedel kan vara till hjälp då det gäller att återställa patientens vaskulära tonus och blodtryck, förutsatt att inga kontraindikationer föreligger. Kalciumglukonat intravenöst kan vara till nytta då det gäller att motverka effekterna av blockad av kalciumkanalerna.

Magspolning kan löna sig i vissa fall. Aktivt kol som administrerades upp till 2 timmar efter administrering av 10 mg amlodipin minskade upptaget av amlodipin hos friska frivilliga personer.

Eftersom amlodipin har hög proteinbindningsgrad, är det troligen inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kalciumantagonister, selektiva kalciumantagonister med övervägande kärlelektiv effekt, ATC-kod: C08CA01

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet 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 ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, fördröjer anginaattacker och ger längre tid till 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 är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

Behandling av patienter med kranskärtsjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärtsjukdom (CAD) har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter, "Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis" (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5–10 mg/dag, 673 patienter behandlades med enalapril 10–20 mg/dag och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste resultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina pectoris och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med CAD.

Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Risikkvot (95 % CI)	P-värde
<u>Primärt effektmått</u>					
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. angina pectoris	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. 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)	NA	0,04
Nydebuterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Förkortningar: CI = konfidensintervall, PCI = perkutan koronarangioplastik, TIA = transitorisk ischemisk attack.

Behandling af patienter med hjärtsvikt

Hemodynamiska studier och belastningsbaserade kontrollerade kliniska studier bland patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass II–IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring av

patienternas tillstånd vad gäller patienternas belastningstolerans, vänsterkammarejektionsfraktion och kliniska symtom.

En placebokontrollerad studie (PRAISE), utformad för att utvärdera hjärtsviktpatienter i NYHA-klass III–IV, där patienterna fick digoxin, diuretika och ACE-hämmare, har visat att amlodipin inte ledde till någon ökning av risken för mortalitet eller kombinerad risk för mortalitet och morbiditet vid hjärtsvikt.

En placebokontrollerad långtidsuppföljningsstudie (PRAISE 2) där patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass III–IV utan kliniska symtom eller objektiva fynd som skulle ha talat för någon bakomliggande ischemisk hjärtsjukdom behandlades med amlodipin. Patienterna fick stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. Amlodipinbehandlingen hade ingen effekt på den totala mortaliteten eller den kardiovaskulära mortaliteten bland dessa patienter. I denna patientpopulation associerades användningen av amlodipin med ett ökat antal rapporter om lungödem.

ALLHAT-prövningen (Behandling för prevention av hjärtattack)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) jämfördes nya läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar jämfördes med tiaziddiuretikum, klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i ålder 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärlssjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärlssjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 0,90 mmol/l (11,6 %), vänsterkammарhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom 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).

Pediatrik population (6 år och äldre)

I en studie med 268 barn i åldern 6–17 år med övervägande sekundär hypertoni, där dosen 2,5 mg och dosen 5,0 mg av amlodipin jämfördes med placebo, visade båda doserna en signifikant 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 heller inte fastställts

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födoinget.

Distribution

Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism/ eliminering

Terminal halveringstiden i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av moderssubstanten och 60 % av metaboliterna utsöndras i urinen.

Pediatrik population

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med högt blodtryck i åldern 1 till 17 år (34 patienter var i åldern 6–12 år och 28 patienter i åldern 13–17 år) som fått mellan 1,25 och 20 mg amlodipin en eller två gånger dagligen. Oralt clearance (CL/F) hos barn mellan 6–12 år och hos tonåringar 13–17 år var 22,5 respektive 27,4 liter/h hos pojkar och 16,4 respektive 21,3 liter/h hos flickor. Stor variabilitet i exponeringen mellan individer observerades. Data från barn under 6 år är begränsade.

Äldre

Tiden för uppnående av den maximala halten av amlodipin i plasmat är den samma för äldre och yngre personer. Hos äldre patienter har clearance av amlodipin en tendens att minska då AUC-värdet (area under the curve) och halveringstiden för eliminering av amlodipin ökar. Ökningarna i AUC-värdet och halveringstiden för elimineringen av amlodipin hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var förenlig med de förväntade ökningarna i denna åldersgrupp.

Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40–60 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

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

Nedsatt fertilitet

Effekter på fertiliteten hos råttor som fått amlodipin (hanråttor 64 dygn och honråttor 14 dygn före parning) förekom inte vid doser på högst 10 mg amlodipin/kg/dygn (cirka 8* gånger den rekommenderade maximala dosen för människa 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor gavs amlodipinbesilat under 30 dagar och de använda doserna var jämförbara med dosen beräknat som mg/kg, konstaterades minskad plasmakoncentration av follikelstimulerande hormon och testosteron samt minskad spermadensitet och minskat antal mogna spermatiser och sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

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) var nära den högsta tolererade dosen hos mus men inte hos 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

Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kalciumvätefosfat, vattenfri
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
HDPE-burk: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i Alu/PVC blister eller i Alu/OPA/Alu/PVC blister och förvarade i en kartong, eller förpackade i en HDPE-burk med skruvlock (säkerhetsförsegling).

Förpackningsstorlekar:

Blister (Alu/PVC) / Blister (Alu/OPA/Alu/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 och 120 tabletter.

HDPE-burk: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 22230
10 mg: 22231

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.11.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 04.03.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.06.2022