

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin Accord 5 mg tabletit
Amlodipin Accord 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amlodipin Accord 5 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Amlodipin Accord 10 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg: valkoinen, noin 6,6 mm pyöreä, kaksoiskupera tabletti
10 mg: valkoinen, noin 8,5 mm pyöreä, kaksoiskupera tabletti

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine.
Krooninen, stabiili 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 amlodipiinia on käytetty samanaikaisesti tiatsididiureetin, alfasalpaajan, beetasalpaajan tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän kanssa. Angina pectoriksen hoidossa amlodipiinia 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 Accord -valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien, beetasalpaajien tai ACE:n estäjien kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 vaikean maksan vajaatoiminnan hoidossa. Amlodipiinin anto on aloitettava pienimmällä annoksella ja annosta onsuurennettava hitaasti potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Amlodipiinin 2,5 mg:n annosta ei voida toteuttaa tällä lääkevalmisteella.

Alle 6-vuotiaat lapset

Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta otettava tabletti.

4.3 Vasta-aiheet

Amlodipiinin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea hypotensio
- sokki (mukaan lukien kardiogeeninen sokki)
- vaikeutunut sydämen vasemman kammion ulosvirtaus (esim. pitkälle edennyt aorttastenoosi)
- akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Amlodipiinia tulee antaa varoen sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa raportoitujen keuhkoödeemien esiintyvyys oli suurempaa amlodipiiniryhmässä 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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 hidas annoksen suurentaminen ja huolellinen seuranta voivat olla tarpeen.

Iäkkäät potilaat

Varovaisuutta on noudatettava annosta nostettaessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville voidaan käyttää normaalia annosta. Amlodipiinipitoisuuden muutosten ja munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen välillä ei ole yhteyttä. Amlodipiini ei dialysoidu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n inhibiittorit: Amlodipiinin samanaikainen käyttö muiden voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen ja siten hypotensioriskin suurenemista. 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 kammiovärinöitä 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 lääkkeisiin

Amlodipiini lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi

Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettinen mekanismi ei ole täysin selvä. Jos takrolimuusialkua 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 10–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini: 10 mg:n amlodipiiniannosten ja 80 mg:n simvastatiiniannosten toistuva samanaikainen anto suurensi altistusta simvastatiinille 77 % verrattuna simvastatiinin käyttöön yksinään. Pienennä amlodipiinia 20 mg:n vuorokausiannoksina käyttävien potilaiden simvastatiiniannosta.

Kliinisissä interaktiotutkimuksissa amlodipiinilla ei todettu olevan vaikutusta atorvastatiinin, digoksiinin tai varfariinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa havaittiin 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 amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta 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

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytys, punoitus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus ja väsymys.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu amlodipiinin käytön yhteydessä. Esiintyvyys 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 esiintyvyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: leukosytopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: allergiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Hyvin harvinainen: hyperglykemia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), masennus

Harvinainen: sekavuus

Hermosto

Yleinen: uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky (varsinkin hoidon alussa)

Melko harvinainen: vapina, makuaistin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, parestesiat

Hyvin harvinainen: lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia

Silmät

Yleinen: näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia)

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: tinnitus

Sydän

Yleinen: sydämentykytyks

Melko harvinainen: rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)

Hyvin harvinainen: sydäninfarkti

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 kudokset

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: lihaskipu, nivelkipu, selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: virtsaamishäiriö, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: impotenssi, gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: turvotus

Yleinen: väsymys, voimattomuus

Melko harvinainen: rintakipu, kipu, huonovointisuus

Tutkimukset

Melko harvinainen: painonnousu, painonlasku

*viittaa useimmiten kolestaasiin

Yksittäisiä ekstrapyramidaalisyndroomatapauksia on raportoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon 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.

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.

Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiumkanavan salpaajan vaikutusta.

Vatsahuuhtelusta voi olla hyötyä joissain tapauksissa. Imeytyneen amlodipiinin määrää on voitu vähentää antamalla koehenkilöille lääkehiiltä vielä 2 tunnin kuluttua 10 mg amlodipiinia ottamisesta.

Koska amlodipiini sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin, ei dialyysistä todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Amlodipiini on dihydropyridiinin 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 koronaarispasmissa (Prinzmetal-angina, 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 vuorokaudessa otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden raskituksen 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 riippumaton, 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 (%)			Riskisuhte (95 %:n CI)	Amlodipiini vs. lumelääke
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili		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
<u>Yksittäiset osatekijät</u>					
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
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	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
Kongesttiivisesta 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 rasituksensiedon mittaamiseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini heikennä kliinistä tilaa rasituksen 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, digitaalista 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 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.

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 %), tyyppin 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 klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 %:n 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 (95 %:n luottamusväli [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,96 (95 %:n luottamusväli [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, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin: Suun kautta annettuina hoitoannoksina 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/eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille 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 iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla yhtä kauan aikaa. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii hidastumaan, jolloin kokonaisaltistus suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kokonaisaltistuksen suureneminen ja eliminaation puoliintumisaajan piteneminen olivat tutkitulle ikäryhmälle odotetun mukaiset, kun potilailla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

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 tyypillinen 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. Yksilöiden välinen altistus vaihteli suuresti. Alle 6-vuotiaista lapsista raportoituja tietoja on vähän.

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 ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen painoon (mg/kg) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien 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 lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*Perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Dinatriumvetysitraatti
Krospovidoni
Kroskarmelloosinatrium

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta.
Purkki: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu PVC/PVdC/alumiini läpipainopakkauksiin & HDPE-purkkipakkauksiin.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset:

5 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tablettia.

10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tablettia.

HDPE-purkit: 250, 500 ja 1000 tablettia (vain sairaala- ja annosjakelukäyttöön)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Amlodipin Accord 5 mg tabletit:34720
Amlodipin Accord 10 mg tabletit: 34721

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.06.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.02.2019