

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipine Vitabalans 5 mg tabletit

Amlodipine Vitabalans 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg tai 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg: valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa toisella puolella jakouurre ja toisella puolella merkintä "3", halkaisija 9 mm.

10 mg: valkoinen, pyöreä, kupera tabletti jossa jakouurre toisella puolella, halkaisija 9 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertensio
- Krooninen, stabiili angina pectoris
- Vasopastinen (Prinzmetalini) angina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Sekä hypertensioon että angina pectoriksen hoidossa tavanomainen aloitusannos on 5 mg amlodipiinia kerran vuorokaudessa. Annos voidaan nostaa enimmäisannokseen 10 mg potilaan vasteesta riippuen.

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.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

lääkät potilaat sietävät samansuuruiset amlodipiiniannokset yhtä hyvin kuin nuoret potilaat. Vanhuksille suositellaan normaalia annostusta, mutta annoksen nostaminen on tehtävä varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi annos on valittava huolellisesti ja hoito on aloitettava annosteluasteikon 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta, voidaan käyttää tavanomaista annostusta. Amlodipiini ei poistu dialyysissä.

Lapset

Verenpainetautiä sairastavat lapset ja nuoret (6–17-vuotiaat)

Suositeltu kohonnutta verenpainetta laskeva aloitusannos 6–17-vuotaille lapsille on 2,5 mg kerran vuorokaudessa suun kautta annosteluna. Annos voidaan nostaa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos tavoiteverenpainetta ei saavuteta 4 viikon hoidon jälkeen. Yli 5 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilailla (katso kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 6-vuotiaat lapset

Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole osoitettu.

Sydämen vajaatoimintapotilaat

Sydämen vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Plaseboon vertailevassa pitkäaikaistutkimuksessa vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokat III ja IV) sairastavilla potilailla keuhkoedeeman raportoitu esiintyvyys oli suurempi amlodipiiniryhmässä kuin plasebo ryhmässä (katso kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia, amlodipiini mukaan lukien, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Suositusannoksia ei ole määritetty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienimmästä 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.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla annoksen nostaminen on tehtävä varoen (katso kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Amlodipiinia voidaan käyttää näillä potilailla tavanomaisina annoksina. Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu vajaatoiminnan asteesta. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sieniläkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verpamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen 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 verpamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malingille hypertermialle ja malingin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi: Riski veren takrolimuuspitoisuuden kohoamiseen on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuuspitoisuutta on tarkkailtava ja tarvittaessa takrolimuusiannosta on muutettava, jos amlodipiinia annetaan takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle.

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.

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

Simvastatiini: Toistuva samanaikainen 10 mg:n amlodipiiniannoksen ja 80 mg:n simvastatiiniannoksen käyttö johti simvastatiinialtistuksen lisääntymiseen 77 %:lla verrattuna pelkkään simvastatiiniannokseen. Potilailla, jotka käyttävät amlodipiinia tulee simvastatiiniannos rajoittaa 20 mg:aan vuorokaudessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Käyttöä raskauden aikana suositellaan vain, jos turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole saatavilla ja sairaudesta aiheutuu suurempi riski äidille ja sikiölle kuin lääkkeen käytöstä.

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvarttiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Päätös imettämisen tai amlodipiinihoidon jatkamisesta/lopettamisesta on tehtävä huomioiden imetyksestä lapselle aiheutuva hyöty ja amlodipiinihoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amlodipine Vitabalansilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Amlodipiiniä käyttävän potilaan reaktiokyky voi olla heikentynyt jos hän kärsii huimauksesta, päänsärystä, väsymyksestä tai pahoinvoinnista. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytykset, punotus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus ja väsymys.

Taulukoidut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu amlodipiinin käytön yhteydessä. Ilmaantuvuus on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$); hyvin harvinainen ($\leq 1/10000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Sivuvaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukosytopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia

Psykiatriset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus, mielialamuutokset (mukaan lukien ahdistus), depressio
	Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	Yleinen	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
	Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, hypostesia, parestesia
	Hyvin harvinainen	Lisääntynyt lihasjänteys, perifeerinen neuropatia
Silmät	Melko harvinainen	Näköhäiriöt mukaan lukien diplopia
Kuulo- ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Sydämentykytys
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)
Verisuonisto	Yleinen	Kasvojen ja kaulan punotus
	Harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsinat	Harvinainen	Hengenahdistus, nuha
	Hyvin harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi
	Harvinainen	Oksentelu, ruoansulatushäiriöt, muuttunut suolentoiminta (mukaan lukien ripuli ja ummetus), suun kuivuminen
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, gastriitti, ienten liikakasvu
Maksa-sappi	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus, keltaisuus, maksaentsyymien kohoaminen*
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Alopesia, purppura, ihon värimuutokset, lisääntynyt hikoilu, kutina, eksanteema
	Hyvin harvinainen	Angioedeema, monimuotoinen punavihoittuma, nokkosrokko, kesivä ihotulehdus, Stevens-

		Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nilkkojen turvotus
	Harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, lihaskouristukset, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Turvotukset, väsymys
	Harvinainen	Rintakipu, voimattomuus, kivuntunne, huonovointisuus
Tutkimukset	Harvinainen	Painonnousu, painonlasku

*viittaa useimmiten kolestaasiin

Ekstrapyramidialioireyhtymää on raportoitu poikkeuksellisissa tapauksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kokemuksia tahallisesta yliannostuksesta on rajoitetusti.

Oireet

Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos saattaisi aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti tämän heijasteena takykardian. Merkittävää ja mahdollisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, jopa kuolemaan johtavaan sokkiin asti, on raportoitu.

Hoito

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuva kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista sydämen ja verenkierron toimintoja tukevia hoitoja, joihin kuuluu säännöllinen sydämen ja keuhkojen toiminnan seuranta, raajojen kohottaminen, sekä kiertävän verivolyymien ja virtsanerityksen seuranta.

Vasokonstriktorin käytöstä voi olla hyötyä ylläpidettäessä verisuonten tonusta ja verenpainetta edellyttäen, ettei sen käytölle ole vasta-aiheita. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiumkanavan salpauksen vaikutukset.

Joissakin tapauksissa vatsahuuhtelusta saattaa olla apua. Amlodipiinin imeytymisen on osoitettu vähenevän, kun terveille vapaaehtoisille annettiin aktiivihiiltä korkeintaan 2 tuntia 10 mg:n amlodipiiniannoksen jälkeen.

Koska amlodipiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, ei dialyysihoidosta todennäköisesti ole merkittävää hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Amlodipiini on dihydropyridiini-ryhmän kalsiumionin sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan salpaaja tai kalsiumionien antagonist) ja se estää kalsiumionien sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihakseen.

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

1) Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja, vähentäen siten ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Tämä sydämen kuormituksen vähentäminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.

2) Toimintamekanismiin kuuluu todennäköisesti myös pääsepelvaltimoiden sekä sydämen pikkuvaltimoiden laajentaminen. Tällä mekanismilla sydänlihaksen hapensaanti paranee koronaarispasmissa (Prinzmetal-angina, variantti angina).

Verenpainepotilaille saadaan kerran päivässä annostelulla kliinisesti merkittävä 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku sekä makuu- että seisoma-asennossa mitattaessa. Hitaan vaikutustavan takia akuuttia hypotensiota ei esiinny amlodipiinia otettaessa.

Angina pectoris -potilailla kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää rasituksen kokonaissietoaikaa, sekä siirtää kivun alkamista ja hetkeä jolloin ST-väli laskee 1 mm:n. Amlodipiini sekä harventaa kipukohtausten esiintymistä, että vähentää nitroglyseriinitablettien tarvetta.

Amlodipiiniin ei ole liittynyt epäedullisia metabolisia vaikutuksia eikä plasman lipideihin kohdistuneita muutoksia, joten se soveltuu myös astmaa, diabetesta tai kihtiä sairastavien potilaiden hoitoon.

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 1 997 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 sairaalahoitajaksoja ja revaskularisaatiotoimenpiteitä.

Taulukko 1. CAMELOT-tutkimuksen merkittävien kliinisten tulosten esiintyvyys					
Tulokset	Sydän- ja verisuonitapahtumat, lukumäärä (%)			Amlodipiini vs. lumelääke	P-arvo (95 % CI)
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde	
Ensisijainen päätetapahtuma					
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 sairaalahoitajaksot	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 sairaalahoitajaksot	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 sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla

Hemodynaamiset tutkimukset ja rasitukseen perustuvat kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on NYHA II-IV luokan mukainen sydämen vajaatoiminta, ovat osoittaneet, että amlodipiini ei aiheuta rasituksen sietokyvyn heikkenemistä, vasemman kammion ejektiofraktiota ja kliinisen oireiston pahenemista.

Plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa (PRAISE) arvioitiin NYHA-luokkiin III-IV kuuluvia sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita joita hoidettiin digoksiinilla, diureetilla ja ACE:n estäjillä. Tutkimuksessa osoitettiin, että amlodipiini ei lisää kuolleisuuden tai sekä kuolleisuuden että sairastuvuuden yhteenlaskettua riskiä sydämen vajaatoiminnassa.

Plasebokontrolloitu, pitkäaikainen seurantatutkimus (PRAISE-2) osoitti, että amlodipiinilla ei ollut vaikutusta NYHA III ja IV -luokkiin kuuluvien sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla ei ollut kliinisiä oireita eikä iskeemiseen sairauteen viittaavia löydöksiä, kokonais- tai kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Potilaat käyttivät ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakioannoksina. Tässä samassa potilasryhmässä amlodipiinihoitoon liittyi lisääntyntä keuhkoedeeman esiintymistä.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, sairastuvuus-kuolleisuustutkimus nimeltään ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea hypertensio, uusimpien lääketoimenpiteiden vertailemiseksi: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensisijaisena hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpaineapotilasta ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista) tai todiste jostakin ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-

kolesteroli < 35 mg/dl (11,6 %), vasemman kammion hypertrofia, joka oli todettu EKG:llä tai ultraäänitutkimuksella (20,9 %) tai tupakointi tutkimuksen aikana (21,9 %).

Primaarinen päätetapahtuma oli kuolemaan johtava sepelvaltimotauti tai ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti yhdessä. Merkitsevää eroa ei havaittu päätetapahtumassa amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % (0,90–1,07), $p = 0,65$). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitautien päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02] $p = 0,20$).

Käyttö lapsille (vähintään 6-vuotiaille)

Tutkimuksessa, jossa vertailtiin amlodipiiniin 2,5 mg:n ja 5,0 mg:n annoksia plaseboon, oli mukana 268 pääasiassa sekundaarista hypertensiota sairastavia iältään 6–17-vuotiasta lasta. Tutkimus osoitti, että molemmat annokset alensivat systolista verenpainetta merkittävästi plaseboa enemmän. Kahden annoksen välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Amlodipiinin pitkäaikaisen käytön vaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Amlodipiinin pitkäaikaisen lapsuudenaikaisen hoidon tehoa sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentämiseen aikuisiällä ei ole myöskään vahvistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu terapeuttinen amlodipiiniannos imeytyy hyvin, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 6-12 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64–80 %.

Ruoka ei vaikuta amlodipiinin imeytymiseen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimuksissa amlodipiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 97,5 % luokkaa.

Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiiviksi metaboliiteikseen.

Eliminaatio

Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % muuttumattomana ja 60 % metaboliiteina.

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 35–50 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa.

Käyttö maksan vajaatoiminnassa

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

Iäkkäät potilaat

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäiden elimistössä saman verran aikaa kuin nuorten ihmisten elimistössä. Amlodipiinin puhdistuma pyrkii ikääntymisen myötä hidastumaan, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Myös kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisaajan piteneminen riippuvat iästä.

Lapset ja nuoret

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 74 verenpainetautiin sairastavalla lapsella, joiden ikä vaihteli 1 vuodesta 17 vuoteen (34 potilasta oli 6–12-vuotiaita ja 28 potilasta oli 13–17-vuotiaita). Potilaat saivat

amlodipiinia 1,25–20 mg annoksina joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa. 6–12-vuotiailla lapsilla tyypillinen suun kautta otetun amlodipiinin puhdistuma (CL/F) oli 22,5 l/h (miespuoliset) ja 16,4 l/h (naispuoliset). 13–17-vuotiailla nuorilla vastaavat luvut olivat 27,4 l/h (miespuoliset) ja 21,3 l/h (naispuoliset). Altistuksessa havaittiin suuria eroja yksilöiden välillä. Alle 6-vuotiaista lapsista saadut tiedot ovat rajallisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästyminen, 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 elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden sekä kypsien spermatisidien ja Sertolinsolujen 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. Suuri annos (hiirillä vastaava kuin 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
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä lämpötila- ja kosteusvakiossa ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30, 60, 90 tai 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/PVdC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Faksi: +358 3 618 3130

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 28260
10 mg: 28261

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.7.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.3.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ

12.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipine Vitabalans 5 mg tablettar

Amlodipine Vitabalans 10 mg tablettar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg eller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

5 mg: Vitfärgad, rund, konvex tablett med brytskåra på ena sidan ochpräglat "3" på den andra sidan, diameter 9 mm.

10 mg: Vitfärgad, rund, konvex tablett med brytskåra på ena sidan, diameter 9 mm.

Tabletterna 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

Vid behandling av såväl hypertoni som angina pectoris är den vanliga startdosen 5 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 10 mg dagligen (givet som engångsdos) beroende på patientens svar på behandlingen.

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

Dosjustering av amlodipin är inte nödvändig vid samtidig administrering av tiaziddiuretika, betablockerare och ACE-hämmare.

Särskilda populationer

Äldre

Amlodipin som används med liknande doser hos äldre eller yngre patienter, tolereras lika väl. Normala doseringar rekommenderas till äldre, men doshöjning bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosregim har definierats för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, dosvalet bör därför vara försiktigt och starta i nedre delen av doseringsintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). Farmakokinetiken av amlodipin har inte studerats vid svår nedsatt leverfunktion. Amlodipin bör inledas med lägsta dos och titreras långsammare hos patienter med svår nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Förändringar av amlodipinkoncentrationen i plasma är inte relaterade till graden av njurfunktionsnedsättning. Den normala dosen rekommenderas därför. Amlodipin är inte dialyserbar.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med hypertoni i åldern 6 till 17 år

Den rekommenderade initiala blodtryckssänkande dosen för barn mellan 6-17 år är 2,5 mg dagligen. Om tillfredsställande terapisvar 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.

Administreringssätt

Tablett för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot dihydropyridinderivat.
- svår hypotoni.
- chock (inkluderande kardiogen shock).
- förträngning av aortas utflödesområde från vänster kammare (t ex svår aortastenosis).
- 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 som inkluderade patienter med allvarlig hjärtsvikt (NYHA klass III och IV) var antalet rapporterade incidenser av lungödem högre i den grupp som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1).

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, bör användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Halveringstiden för amlodipin är förlängd och AUC värden är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion, doseringsrekommendationer har inte fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den nedre delen av doseringsintervallet och försiktighet bör användas, både på initial behandling och när dosen höjs. Långsam dostitrering och noggrann övervakning kan krävas hos patienter med svår nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Hos äldre patienter bör dosökning utföras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Amlodipin kan ges till dessa patienter i normaldoser. Förändringar i amlodipinkoncentrationer i plasma är inte relaterade till graden av njurfunktionsnedsättning. Amlodipin är inte dialyserbar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekter på amlodipin

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, antimykotika av azoltyp, makrolider såsom erytromycin eller klaritromycin, verpamil eller diltiazem) kan orsaka en betydande ökning av amlodipin exponering. Den kliniska relevansen av dessa farmakokinetiska förändringar kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför krävas.

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).

Administering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter vilket resulterar i ökad blodtryckssänkande effekt.

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verpamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi, rekommenderas att samtidig administrering av kalciumkanalblockerare såsom amlodipin bör undvikas hos 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 risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

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.

Kliniska interaktionsstudier har visat att amlodipin ej påverkar de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin eller warfarin.

Simvastatin: Samtidig administrering av upprepade doser om 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Simvastatin bör begränsas till 20 mg dagligen hos patienter som tar amlodipin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

I djurstudier observerades reproduktionstoxicitet vid höga doser (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något annat säkert alternativ eller när sjukdomen i sig utgör en större risk för modern eller fostret.

Amning

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

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalblockerare. Kliniska data är otillräckliga avseende den potentiella effekten av amlodipin på fertiliteten. 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

Amlodipine Vitabalans har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionsförmågan kan vara nedsatt hos patienter som tar amlodipin och som drabbas av yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående. Försiktighet rekommenderas särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med amlodipin med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $\leq 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $\leq 1/1,000$); mycket sällsynta ($\leq 1/10,000$).

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Systemisk organklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperglukemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnsvårigheter, humörsvängningar (även ångest), depression
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnhet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Tremor, dysgeusi, svimning, hypoestesi, parestesi

	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	Mindre vanliga	Synrubbingar (inkl. diplopi)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, arytmier (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
Blodkärl	Vanliga	Vallningar
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, rinit
	Mycket sällsynta	Hosta
Mag- tarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning), muntorrhet
	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever- och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzym* [*]
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, hudutslag, exantem
	Mycket sällsynta	Angioödem, erytema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Steven Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad	Vanliga	Ankelsvullnad
	Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggsmärtor
Njur- och urinvägar	Mindre vanliga	Miktionsstörningar, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Ödem, trötthet
	Mindre vanliga	Bröstsmärta, asteni, värk, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mindre vanliga	Viktökning, viktminskning

*oftast i samband med kolestas

Ovanliga fall av extrapyramidala syndrom har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering av amlodipin hos människa är begränsad.

Symtom

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan resultera i svår perifer vasodilatation med eventuell reflektorisk takykardi. Uttalad och troligen även förlängd systemisk hypotension utan eller med chock med dödlig utgång har rapporterats.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotension på grund av överdos av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderande frekvent övervakning av hjärtfunktion och andning, upphöjning av extremiteter samt kontroll av vätskebalans och urinproduktion.

Ett kärlsammandragande medel kan vara till hjälp för att normalisera käriltonus och blodtryck, förutsatt att sådan behandling inte är kontraindicerad. Administrering av intravenöst kalciumglukonat kan vara till hjälp för att motverka effekten av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara befogad i vissa fall. I friska försökspersoner visade sig administrering av aktivt kol upp till 2 timmar efter intag av en dos amlodipin 10 mg reducera absorptions hastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin har hög proteinbindningsgrad är dialys förmodligen inte effektivt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonist, selektiva kalciumantagonister med övervägande kärlselektiv 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 är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

1) Amlodipin dilaterar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Denna avlastning på hjärtat reducerar energiförbrukning och syrebehov.

2) Verkningsmekanismen omfattar troligen även dilatation av koronarartärerna och arteriolerna i hjärtat. Denna dilatation ökar syretillförseln till hjärtmuskulaturen hos patienter med Prinzmetals angina-attacker.

Hos patienter med hypertoni ger administrering en gång dagligen en kliniskt signifikant sänkning av blodtrycket (både i liggande och stående ställning), vilken kvarstår i 24 timmar. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Hos patienter med angina pectoris ger amlodipin en gång dagligen en ökning av total arbetsförmåga, fördröjning av anginala attacker och uppkomst av 1 mm ST-intervall. Amlodipin minskar både frekvensen av angina-attacker och behovet av nitroglycerintabletter.

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 kranskärlssjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom (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 5–10mg, 673 patienter behandlades med enalapril 10-20 mg 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 och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med CAD.

Tabell 1. Förekomst av signifikanta kliniska utfall för 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	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)	Ej tillämpl	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.

Vid användning till patienter med hjärtsvikt

Hemodynamiska studier på patienter med hjärtsvikt och kliniska studier baserat på ansträngningskapacitet hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass II-IV, har visat att amlodipin inte leder till klinisk försämring mätt som ansträngningskapacitet, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtomatologi.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) designad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt, NYHA klass III-IV, där patienterna fick digoxin, diuretika och ACE-hämmare har visat att amlodipin inte leder till ökad risk för mortalitet eller kombinerad risk för mortalitet och morbiditet med hjärtsvikt.

I en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) hos patienter med hjärtsvikt, NYHA klass III-IV, utan kliniska symtom eller objektiva fynd på underliggande ischemisk sjukdom, som stod på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika, visades att amlodipin inte påverkar den totala eller kardiovaskulära mortaliteten. Amlodipinbehandlingen associerades i studien med ökad förekomst av lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

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-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammahypertrofi 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.

Användning till barn (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 egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av terapeutiska doser, absorberas amlodipin väl med maximal nivå i blodet mellan 6–12 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten av oförändrad aktiv substans bedöms vara 64–80 %.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. Bindning till plasmaproteiner uppgår till cirka 97,5 % *in vitro*.

Metabolism

Amlodipin metaboliseras av levern till inaktiva metaboliter.

Eliminering

10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliter utsöndras i urinen.

Den terminala halveringstiden i plasma är ungefär 35-50 timmar och är förenligt med dosering en gång dagligen.

Patienter med 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 %.

Användning till äldre

Tiden för att uppnå maximal plasmakoncentration av amlodipin är densamma för äldre och yngre patienter. Clearance tenderar att minska, vilket ger ökat AUC och längre halveringstid för eliminering hos äldre. Ökningarna av AUC och halveringstiden för eliminering hos patienter med kronisk hjärtsvikt var som förväntat för patienter i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4).

Användning till barn och ungdomar

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionsstudier på råttor och möss här visat fördröjd förlossning, förlängd förlossning och minskad avkommas överlevnad vid doser ungefär 50 gånger större än den rekommenderade maximala dosen till människa baserat på mg/kg.

Försämrad fertilitet

Det fanns ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlats med amlodipin (hanar för 64 dagar och honor 14 dagar före perning) vid doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen för människa om 10 mg, baserat på mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos motsvarande dos till människa baserat på mg/kg, visade minskad follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma och en minskning av spermier densitet och i antalet mogna spermatider och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Råttor och möss behandlade med amlodipin i dieten under två år, vid koncentrationer beräknade för att ge dagliga doseringsnivåer av 0,1, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag uppvisade inga tecken på karcinogenicitet. Den högsta dosen (för möss, likande, och för råttor två gånger * den maximala rekommenderade kliniska dosen 10 mg baserat på mg/m²) var nära den maximalt tolerabla dosen för möss men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på vare sig gen eller kromosom nivå.

* Baserat på patientens vikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30, 60, 90 eller 100 tabletter i blisterförpackning (PVC/PVdC/Al).

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

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 28260
10 mg: 28261

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.7.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 16.3.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.01.2022