

## 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*

Iäkkäät 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 salpajia, amlodipiini mukaan lukien, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt ja kokonaisaltistus (AUC) kohoa 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.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä 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 sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verpamiili tai dildiatseemi) 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 munuaissirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 %–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiiniin, digoksiiniin eikä varfariiniin 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, sydämentykytys, 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.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Sivuvaikutukset</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Hyvin harvinainen	Leukosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia

<b>Psykiatriset häiriöt</b>	Melko harvinainen	Unettomuus, mielialamuutokset (mukaan lukien ahdistus), depressio
	Harvinainen	Sekavuus
<b>Hermosto</b>	Yleinen	Uneliaisuus, huimaus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa)
	Melko harvinainen	Vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, hypostesia, parestesia
	Hyvin harvinainen	Lisääntynyt lihasjänteys, perifeerinen neuropatia
<b>Silmät</b>	Melko harvinainen	Näköhäiriöt mukaan lukien diplopia
<b>Kuulo- ja tasapainoelin</b>	Melko harvinainen	Tinnitus
<b>Sydän</b>	Melko harvinainen	Sydämentykytys
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)
<b>Verisuonisto</b>	Yleinen	Kasvojen ja kaulan punotus
	Harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Verisuonitulehdus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsinat</b>	Harvinainen	Hengenahdistus, nuha
	Hyvin harvinainen	Yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi
	Harvinainen	Oksentelu, ruoansulatushäiriöt, muuttunut suolentoiminta (mukaan lukien ripuli ja ummetus), suun kuivuminen
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, gastriitti, ienten liikakasvu
<b>Maksa-sappi</b>	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus, keltaisuus, maksaentsyymien kohoaminen*
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	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
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleinen	Nilkkojen turvotus
	Harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, lihaskouristukset, selkäkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen	Turvotukset, väsymys
	Harvinainen	Rintakipu, voimattomuus, kivuntunne, huonovointisuus
<b>Tutkimukset</b>	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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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.

Vasokonstrktorin 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 aktiivihüiltä 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 dihydropyridiiniiryhmän 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 pikkualtimoiden 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 sairaalahoitajaksia ja revaskularisaatiotoimenpiteitä.

<b>Taulukko 1. CAMELOT-tutkimuksen merkittävien kliinisten tulosten esiintyvyys</b>					
Tulokset	Sydän- ja verisuonitapahtumat, lukumäärä (%)			Amlodipiini vs. lumelääke	P-arvo
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 % CI)	
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 rasiinukseen perustuvat kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on NYHA II-IV luokan mukainen sydämen vajaatoiminta, ovat osoittaneet, että amlodipiini ei aiheuta rasiinuksen 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 seuranta tutkimus (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 lääketoimien 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 verisuonitautin 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 amlodipiinin 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 plasma proteiineihin on 97,5 % luokkaa.

### Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiiviksi metaboliiteikseen.

### Eliminaatio

Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % muuttumattomana ja 60 % metaboliitteina.

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 puoliintumisajan pidentyminen ja kokonasiältösuuren (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 puoliintumisajan piteneminen riippuvat iästä.

### *Lapset ja nuoret*

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 74 verenpainetautiä 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). Aktistuksessa 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 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/m<sup>2</sup> enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m<sup>2</sup>) perustuvaan annokseen, todettiin follikkeliä stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden sekä kypsien spermadien 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/m<sup>2</sup> 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 läpipainolevyt ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

30, 60 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**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5mg: 28260  
10 mg: 28261

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.7.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄ**

15.1.2018