

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin Krka 5 mg tabletit
Amlodipin Krka 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amlodipin Krka 5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 6,94 mg amlodipiinibesilaattia, mikä vastaa 5 mg amlodipiinia.

Amlodipin Krka 10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 13,88 mg amlodipiinibesilaattia, mikä vastaa 10 mg amlodipiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg tabletit:

Valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa jakouurre toisella puolella, halkaisija 8 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

10 mg tabletit:

Valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, halkaisija 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine
Krooninen, stabili *angina pectoris*
Angiospastinen (Prinzmetalin) 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.

Amlodipiinin 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 vajaatoiminta

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

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 hoitavoitetta ei saavuteta 4 viikon kuluessa. Yli 5 mg vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). 2,5 mg annos saadaan puolittamalla Amlodipin Krka 5 mg tabletti kahteen samansuuruiseen puolikkaaseen.

Alle 6-vuotiaat lapset
Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta otettava tabletti.

4.3 Vasta-aiheet

Amlodipiinia ei saa antaa potilaalle:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintapotilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille lääkemannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiinien estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, mikä lisää matalan verenpaineen riskiä. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4:n induktorit: Amlodipiinin samanaikainen anto tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden kanssa saattaa muuttaa amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi verenpainetta tulisi seurata sekä annosta säättää erityisesti voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen annon kanssa.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

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

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiini lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi: Riski veren takrolimuusipitoisuuden kohoamiseen on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuusipitoisuutta on tarkkailtava ja tarvittaessa takrolimuusiannosta on muutettava, jos amlodipiinia annetaan takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät: mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Siklosporiini: Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 %–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini: Toistuvien 10 mg:n amlodipiiniannosten samanaikainen anto 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa suurensi simvastatiinialtistusta 77 % pelkkään simvastatiinihoitoon verrattuna. Simvastatiinin annos ei saa olla yli 20 mg/vrk, jos potilas käyttää amlodipiinia.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

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 äidinmaitoon. Imeväisen saaman annoksen osuuden äidin annoksesta on arvioitu olevan kvartiilivälillä 3-7 % ja enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Päätös imetyksen tai amlodipiinihoidon jatkamisesta/keskeyttämisestä on tehtävä 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

Amlodipin Krka -valmisteella voi olla lievä tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu amlodipiinin käytön yhteydessä. Ilmaantuvuus on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukosytopenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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
	Tuntematon	Ekstrapyramidaalinen häiriö
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia)
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia, eteisvärinä)
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Punoitus
	Melko harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Yskä, nuha
Ruoansulatuskanava	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 maksaentsyymi-arvot*
Iho ja ihonalainen kudosis	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 sidekudosis	Yleinen	Nilkkojen turvotus, lihaskrampit
	Melko harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotukset
	Yleinen	Väsytys, voimattomuus
	Melko harvinainen	Rintakipu, kivuntunne, huonovointisuus
Tutkimukset	Melko harvinainen	Painonnousu, painonlasku

* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeuksellisia tapauksia on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kokemusta tahallisesta yliannostuksesta on vähän.

Oireet

Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos 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 erityyseen virtsan määrää.

Vasokonstriktorista voi olla hyötyä verisuonten tonuksen ja verenpaineen normalisoinnissa edellyttäen, ettei sen käyttö ole vasta-aiheista. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiuminkanavan salpauksen vaikutukset.

Joissakin tapauksissa mahahuuhdeltu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihäiltä kahden tunnin kuluessa 10 mg amlodipiiniannoksen jälkeen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C08AA01

Vaikutusmekanismi

Amlodipiini on dihydropyridiiniin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hitaan kanavan sulkija tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumionien sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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, variantti angina).

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta kliinisesti merkitsevästi 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 raskuuden 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

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	
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riski-suhde (95% CI)	P-arvo
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)	NA	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 rasiuksensiedon mittaamiseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini heikennä kliinistä tilaa rasiuksen 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 kokonaiskuolleisuuteen tai sydän- ja verisuoniperäiseen kuolleisuuteen pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) kiinteäänannoksista ACE:n estäjää, digitaalista ja diureettia saavilla potilailla, joilla oli NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoiminta ilman kliinisiä oireita tai iskeemiseen perussairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä. Samassa potilaspopulaatiossa amlodipiinihoitoon liittyi keuhkoedeeman lisääntymistä.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempiä lääkkeitä: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta 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 % luottamusväli [0,90–1,07], $p = 0,65$). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02] $p = 0,20$).

Pediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)

Tutkimus, johon osallistui 268 iältään 6–17-vuotiasta 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 puoliintumisajan 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. Yksilöidenvälinen 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/m^2] 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^2) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien 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/m^2] 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 (E460)
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200 ja 250 tablettia kotelossa.

Läpipainopakkaus (yksittäispakattu) (OPA/Al/PVC/Al): 100x1 tabletti kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 22173

10 mg: 22174

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.12.2007/21.2.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin Krka 5 mg tabletter
Amlodipin Krka 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amlodipin Krka 5 mg tabletter

1 tablett innehåller 6,94 mg amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

Amlodipin Krka 10 mg tabletter

1 tablett innehåller 13,88 mg amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

5 mg tabletter:

Vit, rund, lätt bikonvex, nedslipade kanter, skåra på en sida, med en diameter på 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tabletter:

Vit, rund, lätt bikonvex, nedslipade kanter, med en diameter på 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Kronisk, stabil angina pectoris

Vasospastisk (Prinzmetals) angina

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

För såväl hypertoni som angina är den vanliga initiala dosen 5 mg amlodipin en gång dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 10 mg beroende på patientens svar på behandlingen.

Hos patienter med hypertoni har amlodipin 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 och/eller mot adekvata doser av betablockerare.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Någon dosregim för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts; amlodipin ska därför administreras med försiktighet och startdosen bör läggas på den lägre delen av dosintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). De farmakokinetiska egenskaperna av amlodipin har inte studerats bland patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Amlodipin bör inledas med den lägsta dosen och upptitreras långsamt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Förändringar av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterade till graden av njurfunktionsnedsättning. Den normala dosen rekommenderas därför. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Pediatrik population

Barn och ungdomar med hypertoni i åldern 6 till 17 år

Den rekommenderade antihypertensiva orala dosen till pediatrika patienter i åldern 6-17 år är 2,5 mg en gång dagligen som startdos. Dosen upptitreras till 5 mg dagligen om inte avsett blodtryck uppnåtts efter 4 veckor. Doser över 5 mg dagligen har inte studerats hos pediatrika patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

2,5 mg dosen kan ges med Amlodipin Krka 5 mg tablettarna eftersom det är möjligt att dela dem i två lika stora delar.

Barn under 6 år

Inga data finns tillgängliga

Administreringsätt

Tablett för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot dihydropyridinderivat, den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig 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 av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogrupper (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kongestiv hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosökning göras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning vid njursvikt

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändring i plasmakoncentrationen för amlodipin är inte relaterad till graden av funktionsnedsättning. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol antimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningarna i exponering av amlodipin vilket medför ökad risk för hypotoni. Den kliniska effekten av dessa PK variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

CYP3A4-inducerare: Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering

övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*).

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer samt kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister inklusive amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekten av amlodipin på andra läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker 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. 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.

mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin inhibitors): mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

Ciklosporin: Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag av njurtransplanterade patienter, där varierande ökning av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 % – 40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

Simvastatin: Samtidig administrering av upprepade doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin i monoterapi. Begränsa dosen av simvastatin hos patienter på amlodipin till 20 mg dagligen.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och 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 måste fattas om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med amlodipin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amlodipin Krka kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningslista i tabellform

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med amlodipin med frekvenser:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Insomnia, humörsvägningar (inklusive ångest), depression
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnhet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Tremor, dysgeusi, svimning, hypestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidal störning
Ögon	Vanliga	Synrubbingar (inklusive diplopi)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
		förmaksflimmer)
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Rodnad
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Hosta, rinit
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning)
	Mindre vanliga	Kräkningar, muntorrhet
	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, hudutslag, exantem, urtikaria
	Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolis
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ankelsvullnad, muskelkramper
	Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, ryggsmärtor
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Miktionsstörningar, nocturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symptom och/eller symptom på administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem
	Vanliga	Trötthet, asteni
	Mindre vanliga	Bröstmärtor, värk, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mindre vanliga	Viktökning, viktninskning

* oftast förknippat med kolestas

Exceptionella fall av extrapyramidalt 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av avsiktlig överdosering hos människa är begränsade.

Symptom

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång har rapporterats.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa kärltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelskölning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av 10 mg amlodipin visats minska absorptions hastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Farmakodynamisk effekt

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 vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.
2. Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Hos patienter med angina ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, fördröjer anginaattacker och ger längre tid till 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av patienter med kranskärslsjukdom (CAD):

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom (CAD) har utvärderats 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 blev 663 behandlade med amlodipin 5-10 mg, 673 patienter blev behandlade 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. Resultatet visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskulariseringgrepp hos patienter med CAD.

Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Riskförhållande (95 % KI)	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 på grund av <i>angina pectoris</i>	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 pga kongestiv 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: KI – Konfidensintervall, TIA – Transitorisk Ischemisk Attack.

Behandling av patienter med hjärtsvikt:

Kontrollerade kliniska studier avseende hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV visade att amlodipin inte ledde till någon klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symptombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV och som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala mortaliteten eller den kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV utan kliniska symptom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditet-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 och äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärlsjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärlsjukdom (totalt 51,5 %), typ 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarrhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlsjukdom eller icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: Relativ risk (RR) 0,98 95 % KI (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 % mot 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [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 % KI [0,89–1,02] p=0,20.

Pediatrisk population (6 år och äldre)

I en studie med 268 barn i åldern 6-17 år med övervägande sekundär hypertoni jämfördes amlodipindoser på 2,5 mg och 5 mg med placebo. Båda doserna gav en signifikant större sänkning av det systoliska blodtrycket än placebo. Skillnaden mellan de båda doserna var inte statistiskt signifikant. Amlodipins långtidseffekter på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av amlodipinbehandling i barndomen för att minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution, plasmaproteinbindning

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

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

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Metabolism/eliminering

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

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 %.

Äldre

Tiden till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

Pediatrik population

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 hypertensiva barn i åldern 1 till 17 år (varav 34 patienter var 6-12 år och 28 patienter 13-17 år). Barnen fick mellan 1,25 och 20 mg amlodipin en eller två gånger dagligen. Vanlig oral clearance (CL/F) hos barn 6-12 år och ungdomar 13-17 år var 22,5 respektive 27,4 liter/h för pojkar och 16,4 respektive 21,3 liter/h för flickor. Det var stora individuella variationer i exponeringen. Data för barn under 6 år är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

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

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat på mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensitet och i antalet mogna spermatiser och sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg baserat på mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor. Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Pregelatiniserad majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-Alu-PVC/Alu blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 tabletter i en kartong.

OPA-Alu-PVC/Alu endos blister: 100x1 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 22173

10 mg: 22174

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17.12.2007/21.2.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.3.2020