

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amloratio 5 mg tabletti
Amloratio 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amloratio 5 mg tabletti
Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

Amloratio 10 mg tabletti
Yksi tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (besilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Amloratio 5 mg tabletti
Valkoinen, pyöreä tabletti, jonka toinen puoli on hieman kovera ja toinen puoli hieman kupera. Koveralla puolella on jakourre sekä kaiverrus ”A5”, kupera puoli on sileä.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Amloratio 10 mg tabletti
Valkoinen, pyöreä tabletti, jonka toinen puoli on hieman kovera ja toinen puoli hieman kupera. Koveralla puolella on jakourre sekä kaiverrus ”A10”, kupera puoli on sileä.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.
Krooninen stabiili *angina pectoris*
Vasospastinen (Prinzmetal) angina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Sekä hypertension että anginan hoidossa tavanomainen aloitusannos on 5 mg amlodipiinia kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa tätä annosta voidaan suurentaa enintään 10 mg:aan potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Verenpainepotilaiden hoidossa amlodipiinia on käytetty yhdessä tiatsididiureetin, alfasalpaajan, beetasalpaajan tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän kanssa. Anginan hoidossa amlodipiinia voidaan käyttää joko yksinään tai yhdessä muun rintakipua lievittävän lääkityksen kanssa, jos potilaalla on rintakipuoireita nitraattilääkityksestä ja/tai asianmukaisesta beetasalpaajahoidosta huolimatta.

Amlodipiiniannosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien, beetasalpaajien tai ACE:n estäjien kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäät potilaat sietävät samansuuruisia amlodipiiniannoksia yhtä hyvin kuin nuoremmat potilaat. Iäkkäille potilaille suositellaan normaaliannostusta, mutta varovaisuuteen on syytä annosta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Erityisiä annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Näin ollen annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta, ja hoito on aloitettava annostusalueen alimmasta päästä (ks. kohta 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta. Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, on amlodipiinihoito siksi aloitettava kaikista pienimmällä annoksella, ja annosta on suurennettava hitaasti.

Munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta, joten siksi suositellaan normaaliannostuksen noudattamista. Amlodipiini ei dialysoidu.

Pediatriset potilaat

6 - 17-vuotiaat, hypertensiota sairastavat lapset ja nuoret

6 - 17-vuotiaille lapsille suositeltu, suun kautta otettava aloitusannos hypertension hoidossa on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos toivottua verenpainetasoa ei saavuteta 4 viikossa. Yli 5 mg:n suuruisia vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 6-vuotiaat lapset

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta otettava tabletti.

4.3 Vasta-aiheet

Amlodipiinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea hypotensio
- sokki (myös kardiogeeninen sokki)
- vasemman kammion ulosvirtausta häiritsevä ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehokkuutta hypertensiivisessä kriisissä ei ole osoitettu.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokat III ja IV) sairastavilla potilailla suoritettuna, plasebokontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa amlodipiiniryhmässä esiintyi enemmän keuhkoedeemaa kuin plaseboryhmässä (ks. kohta 5.1). Kalsiumkanavan salpaajien (amlodipiini mukaan lukien) käytössä on syytä varovaisuuteen, jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sillä kalsiumkanavasalpaajat saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt ja AUC-arvot ovat tavallista suuremmat maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla; annossuosituksia ei ole vahvistettu. Amlodipiinihoito on siksi aloitettava annostusasteikon alimmasta päästä ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa hidas annostitus ja huolellinen seuranta saattavat olla tarpeen.

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annoksia on suurennettava varoen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Näiden potilaiden hoidossa voi noudattaa normaaleja annostusohjeita. Muutokset amlodipiinipitoisuuksissa plasmassa eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Amlodipiinia ei voida poistaa dialyysin avulla.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjien, atsoliryhmän sienilääkkeiden, makrolidien, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin, verapamiilin tai diltiatseemin) kanssa voi merkittävästi lisätä potilaan altistumista amlodipiinille, mikä saattaa lisätä hypotension riskiä. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen merkitys voi olla tavallista suurempi iäkkäillä potilailla. Kliininen seuranta ja annosmuutokset voivat olla tarpeen.

Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. Hypotension riski saattaa kasvaa, jos potilas saa klaritromysiiniä yhdessä amlodipiinin kanssa. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan, kun amlodipiinia annetaan yhdessä klaritromysiinin kanssa.

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 käyttöä greippihedelmän tai -mehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla samanaikainen käyttö voi lisätä lääkkeen biologista hyötyosuutta, mikä puolestaan voi tehostaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Dantroleeni (infuusiona)

Eläimillä on havaittu hyperkalemiaan liittyneitä, kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapsitapauksia, kun eläimille oli annettu verapamilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemiariskin vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa dantroleenin kanssa on syytä välttää sekä hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, että malignin hypertermian hoidossa.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiinilla on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, kun sitä käytetään yhdessä muiden verenpainetta alentavien ominaisuuksia omaavien lääkevalmisteiden kanssa.

Takrolimuusi

Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Jos takrolimuusialueella käytettävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät

mTOR:in estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:in estäjien altistusta.

Siklosporiini

Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissirrepotilailla. Näillä havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 % - 40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissirrepotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini

Amlodipiinin (10 mg) ja simvastatiinin (80 mg) toistuvan samanaikaisen annon yhteydessä simvastatiinialtistus kasvoi 77 % pelkkään simvastatiinin antoon verrattuna. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg vuorokaudessa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ei ole osoitettu ihmisillä.

Eläinkokeissa lisääntymistoksisuutta on todettu suuria annoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Raskaudenaikaista käyttöä suositellaan vain, jos turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole käytettävissä ja jos sairaus itsessään on lääkettä suurempi riski äidille ja lapselle.

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Kun päätetään, jatketaanko/lopetetaanko imetys vai jatketaanko/keskeytetäänkö lääkitys, on päätöksenteossa huomioitava sekä imetyksen tuomat hyödyt lapselle että amlodipiinihoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu korjautuvia biokemiallisia muutoksia siittiöiden päissä. Kliiniset tiedot amlodipiinin mahdollisista hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista

ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Amlodipiinilla voi olla lievät tai kohtalaiset vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinihoitoa saavalla potilaalla ilmenee huimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä voi olla heikentynyt. Varovaisuuteen on syytä etenkin hoidon alkuvaiheessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmän raportoituja hoidon aikaisia haittavaikutuksia ovat olleet uneliaisuus, huimaus, päänsärky, sydämentykytys, punastumisreaktiot, vatsakivut, pahoinvointi, nilkkaturvotus, edeema ja väsymys.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Amlodipiinihoitojen yhteydessä on havaittu ja raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, jotka on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaisen ($\geq 1/1\,000$ ja $< 1/100$), harvinaisen ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$), hyvin harvinaisen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutukset |
|--------------------------------------|-------------------|---|
| Veri ja imukudos | hyvin harvinaiset | leukosytopenia, trombosytopenia |
| Immuunijärjestelmä | hyvin harvinaiset | allergiset reaktiot |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | hyvin harvinaiset | hyperglykemia |
| Psyykkiset häiriöt | melko harvinaiset | masennus, mielialan vaihtelut (mukaan lukien ahdistuneisuus), unettomuus |
| | harvinaiset | sekavuus |
| Hermosto | yleiset | uneliaisuus, huimaus, päänsärky (etenkin hoidon alussa) |
| | melko harvinaiset | vapina, makuhäiriöt, pyörtyminen, hypestesia, parestesia |
| | hyvin harvinaiset | hypertonia, perifeerinen neuropatia |
| | tuntematon | ekstrapyramidaalinen häiriö |
| Silmät | yleiset | näköhäiriöt (mukaan lukien kahtena näkeminen) |
| Kuulo ja tasapainoelin | melko harvinaiset | tinnitus |
| Sydän | yleiset | palpitaatiot |
| | melko harvinaiset | rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä) |
| | hyvin harvinaiset | sydäninfarkti |
| Verisuonisto | yleiset | kasvojen punoitus |
| | melko harvinaiset | hypotensio |
| | hyvin harvinaiset | vaskuliitti |

| | | |
|--|-------------------|---|
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | yleiset | hengenahdistus |
| | melko harvinaiset | yskä, riniitti |
| Ruoansulatuselimistö | yleiset | vatsakivut, pahoinvointi, dyspepsia, muutokset suoliston toiminnassa (mukaan lukien ripuli ja ummetus) |
| | melko harvinaiset | oksentelu, suun kuivuus |
| | hyvin harvinaiset | pankreatiitti, gastriitti, ienhyperplasia |
| Maksa ja sappi | hyvin harvinaiset | hepatiitti, keltatauti, maksan entsyymiarvojen nousu* |
| Iho ja ihonalainen kudος | melko harvinaiset | alopesia, purppura, ihon värimuutokset, liukahikoilu, kutina, ihottuma, eksanteema, nokkosihottuma |
| | hyvin harvinaiset | angioedeema, <i>erythema multiforme</i> , eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, ihon valoherkkyys |
| | tuntemattomat | toksinen epidermaalinen nekrolyysi |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | yleiset | nilkkojen turvotus, lihaskouristukset |
| | melko harvinaiset | nivelkivut, lihaskivut, selkäkipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | melko harvinaiset | virtsaamisvaikeudet, nokturia, tihentynyt virtsaamisen tarve |
| Sukupuolielimet ja rinnat | melko harvinaiset | impotenssi, gynekomastia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | hyvin yleiset | edeema |
| | yleiset | uupumus, voimattomuus |
| | melko harvinaiset | rintakivut, kivut, yleinen huonovointisuus |
| Tutkimukset | melko harvinaiset | painon nousu tai lasku |

* = useimmiten kolestaasiin liittyen.

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
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kokemusta tahallisesta amlodipiinin yliannostuksesta ihmisillä on vain rajallisesti.

Oireet

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että hyvin suuret yliannokset voisivat aiheuttaa ääreisverisuonten liiallisen laajenemisen ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Huomattavaa ja todennäköisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota ja jopa kuolemantapauksiin johtanutta sokkia on raportoitu.

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

Hoito

Amlodipiinin yliannoksesta johtuva, kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista sydämen ja verenkierron tukemista, mm. sydämen ja hengitystoiminnan tiheää seuranta, raajojen nostamista kohoasentoon sekä kiertävän nestevolyymien ja virtsanerityksen määrän tarkkailua.

Verisuonia supistavasta lääkityksestä voi olla apua verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa normaaliksi, kunhan sen käytölle ei ole vasta-aiheita. Kalsiumglukonaatin antaminen laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiumkanavan eston vaikutukset. Joissakin tapauksissa mahahuuhtelusta saattaa olla hyötyä. Terveillä vapaaehtoisilla lääkehilten osoitettiin vähentävän amlodipiinin imeytymistä, kun sitä annettiin 2 tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiiniannoksen ottamisesta. Dialyysistä ei todennäköisesti ole juurikaan hyötyä, koska amlodipiini sitoutuu suureksi osaksi plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (ns. hitaiden kanavien sulkija tai kalsiumionien antagonist), joka estää kalsiumionien sisäänvirtausta solukalvojen läpi sydänlihassoluihin ja verisuonten sileisiin lihassoluihin. Amlodipiinin verenpainetta laskeva vaikutus on seurausta lääkeaineen suorasta verisuonten sileää lihasta rentouttavasta vaikutuksesta. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla amlodipiini lievittää *angina pectoriksen* oireita, ei täysin tunneta, mutta amlodipiinin tiedetään kuitenkin vähentävän iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

1. Amlodipiini laajentaa perifeerisiä pikkuvaltimoita ja vähentää näin ääreisverenkierron kokonaisvastusta (sydämen jälkikuormitusta), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen rytmi säilyy stabiilina, tämä sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.
2. Amlodipiinin vaikutusmekanismiin kuuluu todennäköisesti myös sekä suurten että pienten sepelvaltimoiden laajentaminen niin normaaleilla kuin iskeemisilläkin alueilla. Laajeneminen parantaa sydänlihaksen hapensaantia potilailla, joilla on sepelvaltimospasmeja (Prinzmetal tai varianttiangina).

Amlodipiinin anto kerran vuorokaudessa alentaa *hypertensiopotilaiden* verenpainetta kliinisesti merkitsevästi sekä makuu- että pystyasennossa siten, että vaikutus kestää koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kerran vuorokaudessa otettu amlodipiini pidentää *anginapotilaiden* raskituksen sietoaikaa, siirtää aikaa rintakivun ilmaantumiseen sekä aikaa 1 mm:n ST-välin laskuun. Amlodipiini vähentää sekä rintakipukohtausten lukumäärää että nitroglyseriinitablettien tarvetta.

Amlodipiinin käyttöön ei ole liittynyt negatiivisia metabolisia vaikutuksia tai muutoksia plasman lipidipitoisuuksissa. Lääke sopii myös astma-, diabetes- ja kihtipotilaille.

Sepelvaltimotauti

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien ehkäisyssä arvioitiin itsenäisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa CAMELOT-monikeskustutkimuksessa (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), johon osallistui 1 997 potilasta. Näistä potilaista 663 sai 5 - 10 mg amlodipiinia, 673 sai 10 - 20 mg enalapriilia ja 655 sai lumelääkettä tavanomaisen statiini-, beetasalpaaja-, diureetti- ja asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi kahden vuoden ajan. Yhteenveto tutkimuksen tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista esitetään taulukossa 1. Tulokset osoittavat, että amlodipiinihoitoa saaneilla sepelvaltimotautipotilailla oli vähemmän anginaa aiheuttaneita sairaalahoitojaksoja ja revaskularisaatiotoimenpiteitä.

Taulukko 1: CAMELOT-tutkimuksen kliiniseltä kannalta tärkeät tulokset

| Tulos | Kardiovaskulaaritapahtumien esiintyvyyksiluvut, lkm (%) | | | Amlodipiini vs lumelääke | |
|---|---|---------------|---------------|---------------------------------------|--------|
| | Amlodipiini | Lumelääke | Enalapriili | Riskisuhde, HR (95 %:n luottamusväli) | p-arvo |
| <u>Ensisijainen päätetapahtuma</u> | | | | | |
| Kardiovaskulaariset haittatapahtumat | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54 - 0,88) | 0,003 |
| <u>Yksittäiset tapahtumat</u> | | | | | |
| Sepelvaltimoiden revaskularisaatio | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54 - 0,98) | 0,03 |
| Anginan vaatima sairaalahoito | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41 - 0,82) | 0,002 |
| Ei-fataali sydäninfarkti | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37 - 1,46) | 0,37 |
| Aivohalvaus tai TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19 - 1,32) | 0,15 |
| Sydän- ja verisuonikuolema | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48 - 12,7) | 0,27 |
| Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vaatima sairaalahoito | 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 |
| Uuden perifeerisen verisuonisairauden toteaminen | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50 - 13,4) | 0,24 |

Lyhenteet: TIA = ohimenevä verenkiertohäiriö; NA = ei oleellinen.

Sydämen vajaatoiminta

Hemodynaamiset tutkimukset ja raskuskokeisiin perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset NYHA-luokkiin II–IV kuuluvaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat osoittaneet, ettei

amlodipiini huononna kliinistä tilaa fyysisen rasituksen siedon, vasemman kammion ejektiofraktion eikä kliinisten oireiden perusteella mitattuna.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (PRAISE) arvioitiin potilaita, joilla oli NYHA-luokkiin III tai IV kuuluva sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttivät digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjä -lääkitystä. Tutkimuksessa todettiin, ettei amlodipiini lisännyt kuolleisuusriskiä eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoiminnan sairastuvuuden yhdistettyä riskiä.

Pitkäaikaiseen, plasebokontrolloituun seurantatutkimukseen (PRAISE-2) osallistui NYHA-luokkiin III ja IV kuuluvia sydämen vajaatoimintapotilaita, joilla ei ollut kliinisiä oireita tai iskeemiseen perussairauteen viittaavia objektiivisiä löydöksiä, ja jotka käyttivät vakiintuneita ACE:n estäjä-, digitalis- ja diureettiannoksia. Tässä tutkimuksessa amlodipiinilla ei ollut minkäänlaista vaikutusta potilaiden kokonaiskardiovaskulaarikuolleisuuteen. Samassa potilaspopulaatiossa raportoitiin enemmän keuhkoedeemataapauksia amlodipiinihoidon yhteydessä kuin plaseboryhmän potilailla.

Sydänkohtausten estohoitoa koskenut ALLHAT-tutkimus

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

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiemmin sairastettu sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen mukaan tuloa) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitautista (yhteensä 51,5 %); tyypin 2 diabetes (36,1 %); HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (11,6 %); EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai tupakointi tutkimuksen ajan (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli yhdistelmä kuolemaan johtaneista sepelvaltimotautitapauksista ja ei-kuolemaan johtaneista sydäninfarkteista. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta ei havaittu merkitsevää eroa amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniinperustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski oli 0,98 (95 %:n luottamusväli: 0,90 - 1,07; $p = 0,65$). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä kuin klooritalidoniryhmässä (10,2 % vs. 7,7 %; suhteellinen riski: 1,38; 95 %:n luottamusväli: 1,25 - 1,52; $p < 0,001$). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (95 %:n luottamusväli: 0,89 - 1,02; $p = 0,20$).

Lapset (vähintään 6-vuotiaat)

Tutkimus, johon osallistui 268 iältään 6 - 17-vuotiasta ja pääosin sekundaarista hypertensiota sairastavaa lasta, ja jossa verrattiin 2,5 mg:n sekä 5 mg:n amlodipiiniannoksia plaseboon, osoitti molempien amlodipiiniannosten alentavan systolista verenpainetta merkittävästi enemmän kuin plasebo. Ero tutkittujen lääkeannosten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Amlodipiinin pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lapsuusiän amlodipiinihoidon pitkäaikaistehoa aikuisiän kardiovaskulaarisen morbiditeetin ja mortaliteetin vähentämiseksi ei myöskään ole osoitettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen, jakautuminen ja sitoutuminen plasman proteiineihin

Suun kautta otettuna terapeuttiset amlodipiiniannokset imeytyvät hyvin, ja huippupitoisuus saavutetaan 6 - 12 tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64 - 80 % ja jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % veressä kiertävästä amlodipiinista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Biotransformaatio, eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on noin 35 - 50 tuntia, mikä vastaa kerran vuorokaudessa suoritettavaa annostusta. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin inaktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa. Virtsaan erittyy 10 % annoksesta muuttumattomana lääkeaineena ja 60 % annoksesta metaboliitteina.

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin annosta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain hyvin rajallisesti. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on hidastunut, mistä seuraa puoliintumisaajan pidentyminen ja kokonaisaltistuksen (AUC) suureneminen (noin 40 - 60 %).

Iäkkäät

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttaminen plasmassa kestää yhtä kauan iäkkäämmillä kuin nuoremmilla potilailla. Amlodipiinin puhdistuma on iäkkäillä potilailla usein heikentynyt, mikä johtaa AUC-arvon suurenemiseen ja eliminaation puoliintumisaajan pitenemiseen. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla nähdyt AUC-arvojen suurenemiset ja eliminaation puoliintumisaikojen pitenemiset olivat sen mukaiset, mitä tutkimuksessa ikäryhmässä oli odotettavissakin.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettinen populaatiotutkimus suoritettiin 74:llä hypertensiota sairastavalla, 1 - 17 vuoden ikäisellä lapsella (joista 34 olivat 6 - 12-vuotiaita ja 28 olivat 13 - 17-vuotiaita). Tutkimuksessa lapsille annettiin 1,25 - 20 mg amlodipiinia joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa. 6 - 12-vuotiailla pojilla tyypillinen oraalinen puhdistuma (CL/F) oli 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h. Vastaavat luvut 13 - 17-vuotiailla pojilla oli 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Altistumisessa oli suurta yksilöidenvälistä vaihtelua. Alle 6-vuotiaita lapsia koskevat tiedot ovat puutteelliset.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin tiineysajan pidentymistä, synnytystapahtuman pitkittymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiskäyttöön suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Vaikutukset hedelmällisyyteen

Vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ei todettu, kun eläimille annettiin amlodipiinia (uroksille 64 vrk:n ja naaraille 14 vrk:n ajan ennen pariutumista) enimmillään 10 mg/kg vuorokausiannoksin (mg/m²:n perusteella noin 8* kertaa ihmisille tarkoitettua 10 mg/vrk:n enimmäisannosta suurempi annos). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisille tarkoitettuihin hoitoannoksiin [elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuen], todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuksien plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatisidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Karsinogeenisuutta ei todettu rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana kahden vuoden ajan sellaisin pitoisuuksin, joiden laskettiin vastaavan 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk:n vuorokausiannostasoa. Suurin tutkittu annos [hiirillä vastaava kuin, ja rotilla kaksinkertainen* 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 geeni- eikä kromosomitasolla.

*perustuu 50 kg painavan potilaan pinta-alaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kalsiumvetyfosfaatti (E341)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus:

5 vuotta.

HDPE-purkki:

2 vuotta.

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 4 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

10, 14, 20, 28, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 56, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 200, 250 tablettia

HDPE-purkki

100 ja 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 22535
10 mg: 22536

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.5.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amloratio 5 mg tabletter
Amloratio 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amloratio 5 mg tablett
Varje tablett innehåller 5 mg amlodipin (som besilat).

Amloratio 10 mg tablett
Varje tablett innehåller 10 mg amlodipin (som besilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Amloratio 5 mg tablett
Vita, runda, tabletter vars ena sida är något konkav med brytskåra och präglad med A5. Andra sidan är något konvex och utan markeringar.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Amloratio 10 mg tablett
Vita, runda, tabletter vars ena sida är något konkav med brytskåra och präglad med A10. Andra sidan är något konvex och utan markeringar.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni.
Kronisk stabil *angina pectoris*.
Vasospastisk (Prinzmetals) angina.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

För såväl hypertoni som angina är den vanliga initiala dosen 5 mg amlodipin en gång dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 10 mg beroende på patientens individuella 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 bröstsmärtor hos patienter med angina som är refraktär mot nitrater och/eller mot adekvata doser av betablockerare.

Ingen justering av amlodipindosen 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 initialdosen 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).

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, andra dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter en akut hjärtinfarkt

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med särskild försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA klass III och IV) var den rapporterade incidensen av

lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kongestiv hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för kardiovaskulära händelser och mortalitet.

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 ökas. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Hjälpämnen

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-antimykotika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta öknings i exponering av amlodipin vilket medför ökad risk för hypotoni. Den kliniska effekten av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

Klaritromycin är en CYP3A4-hämmare. Det finns en ökad risk för hypotoni hos patienter som får klaritromycin samtidigt med amlodipin. Nära observation av patienten rekommenderas när amlodipin administreras samtidigt med klaritromycin.

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 medicinerings, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*).

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

Dantrolen (infusion)

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

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

Takrolimus

Det finns en risk för förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimustoxicitet är det vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus nödvändigt med övervakning av takrolimusnivåerna i blodet, samt i tillämpliga fall dosjustering av takrolimus.

mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin)

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

Ciklosporin

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

Simvastatin

Samtidig användning av multipla doser med 10 mg amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin enbart. Simvastatindosen ska begränsas till 20 mg dagligen till patienter som får amlodipin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av amlodipin hos 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 har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får svindel, 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, svindel, huvudvärk, hjärtklappning, episoder med plötslig rodnande, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

Biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med amlodipin med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

| 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 | Depression, humörsvägningar (även ångest), sömnlöshet |
| | Sällsynta | Förvirring |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Sömnhet, svindel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen) |
| | Mindre vanliga | Tremor, dysgeusi, synkope, hypostesi, parestesi |
| | Mycket sällsynta | Hypertoni, perifer neuropati |
| | Ingen känd frekvens | Extrapyramidal sjukdom |
| Ögon | Vanliga | Synrubbingar (inklusive diplopi) |
| Öron och balansorgan | Mindre vanliga | Tinnitus |
| Hjärtat | Vanliga | Palpitationer |
| | Mindre vanliga | Arytmi (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer) |
| | Mycket sällsynta | Hjärtinfarkt |
| Blodkärl | Vanliga | Ansiktsrodnad |
| | Mindre vanliga | Hypotoni |
| | Mycket sällsynta | Vaskulit |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Dyspné |
| | Mindre vanliga | Hosta, rinit |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Buksmärtor, illamående, dyspepsi, förändrad tarmfunktion (inklusive diarré) |

| | | |
|--|---------------------|---|
| | | och förstoppning) |
| | Mindre vanliga | Kräkningar, muntorrhet |
| | Mycket sällsynta | Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi |
| Lever och gallvägar | Mycket sällsynta | Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzzymer* |
| Hud och subkutan vävnad | Mindre vanliga | Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, hudutslag, exantem, urtikaria |
| | Mycket sällsynta | Angioödem, <i>erythema multiforme</i> , exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet |
| | Ingen känd frekvens | Toxisk epidermal nekrolys |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Vanliga | Ankelsvullnad, muskelkramper |
| | Mindre vanliga | Artralgi, myalgi, ryggsmärtor |
| Njurar och urinvägar | Mindre vanliga | Miktionssvårigheter, nokturi, ökad urineringsfrekvens |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Mindre vanliga | Impotens, gynekomasti |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Ödem |
| | Vanliga | Utmattning, asteni |
| | Mindre vanliga | Bröstsmärtor, smärtor, allmän sjukdomskänsla |
| Undersökningar | Mindre vanliga | Viktökning, viktninskning |

* oftast i samband med kolestas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 Fimea

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av avsiktlig överdosering hos människa är begränsade.

Symtom

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.

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

Behandling

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

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa käriltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad. Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visats minska absorptionen av amlodipin. Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen större nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, selektiva kalciumantagonister med övervägande kärlelektiv effekt.

ATC-kod C08CA01

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) som hämmar transmembrant-flöde 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 symtom vid *angina pectoris* är inte helt klargjord, men man känner dock till att 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 en 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och behovet av nitroglycerintabletter.

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

Kranskärslsjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997

patienter, ”Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis” (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5-10 mg, 673 med enalapril 10-20 mg och 655 med placebo utöver standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra under 2 år. De viktigaste effektresultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med CAD.

Tabell 1. Signifikanta kliniska resultat i CAMELOT-studien

| Resultat | Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%) | | | Amlodipin vs placebo | |
|---|---|------------|------------|------------------------------------|---------|
| | Amlodipin | Placebo | Enalapril | Riskkvot (95 % konfidensintervall) | P-värde |
| Primärt effektmått | | | | | |
| Kardiovaskulära biverkningar | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| Enskilda komponenter | | | | | |
| 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. 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) | NA | 0,04 |
| Nydebuterad perifer kärlsjukdom | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Förkortningar: TIA – transitorisk ischemisk attack, NA = Ej tillämplig.

Hjärtsvikt

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

En placebokontrollerad studie (PRAISE), utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt i 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 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 symtom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna patientpopulation rapporterades ett ökat antal fall av lungödem hos de patienter som fick amlodipin jämfört mot dem som ingick i placebogruppen.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-studien)

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 med tiaziddiuretikumet, klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 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 tecken på någon annan aterosklerotisk hjärtkärlssjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 0,90 mmol/l (11,6 %), vänsterkammerhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %) eller pågående cigarettökning under studien (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) $p = 0,20$.

Barn (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 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 inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution och 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.

Biotransformation, eliminering

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

Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsade kliniska data finns tillgängliga för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och en ökning av AUC-värdet 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 hos äldre, 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 var 13-17 år). Barnen fick mellan 1,25 och 20 mg amlodipin en eller två gånger dagligen. Vanlig oral clearance (CL/F) hos barn mellan 6-12 år och ungdomar 13-17 år var 22,5 respektive 27,4 liter/timme hos pojkar och 16,4 respektive 21,3 liter/timme hos flickor. Det var stora individuella variationer i exponeringen. Data från 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 vid doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Inverkan på fertiliteten

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

Karcinogenicitet, mutagenicitet

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

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på basen av kroppsytan hos en patient med vikten 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Kalciumvätefosfat (E 341)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat (E 470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/PVDC/aluminium blister
5 år.

HDPE-burk:

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet: 4 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-blister

10, 14, 20, 28, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 56, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 200, 250 tabletter.

HDPE-burk

100 och 250 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

D-89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 22535

10 mg: 22536

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det först godkännandet: 3.5.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 23.7.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.6.2022