



Lontoo, 27. huhtikuuta 2004
EMA/CPMP/0540/04

29 ARTIKLAN MUKAISTA MENETTELYÄ KOSKEVA LÄÄKEVALMISTEKOMITEAN (CPMP) LAUSUNTO

Talam

Kansainvälinen yleisnimi (INN): **Amlodipiini**

TAUSTATIETOA*

Amlodipiini on tarkoitettu käytettäväksi verenpainetaudin ja vakiintuneen angina pectoriksen hoitoon. Hakija on jättänyt Ruotsin 21. helmikuuta 2003 myöntämän myyntiluvan perusteella amlodipiini-malaatin keskinäistä hyväksymistä koskevan hakemuksen. Hakemus toimitettiin Saksalle asianosaisena jäsenvaltiona. Asiakirjat toimitettiin lyhennettynä nk. ”geneerisenä hakemuksena” muutetun direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii luetelmakohdan mukaisesti. Vastavuoroinen tunnustamismenettely alkoi 18. kesäkuuta 2003.

Saksa pani asian vireille EMEA:ssa 16. syyskuuta 2003 muutetun direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan mukaisesti. Saksan esittämä pyyntö liittyi lähinnä siihen, että valitussa kokoonpanossa täyteaineena käytettävän laktoosin ja vaikuttavan aineen välinen yhteensopimattomuus sekä epäpuhtaudet itse vaikuttavassa aineessa johtavat vältettävissä oleviin epäpuhtauksiin lopullisessa tuotteessa.

Menettely alkoi 25. päivänä syyskuuta 2003. Esittelijäksi ja toisaalta avustavaksi esittelijäksi oli nimitetty tri J.L. Robert ja tri F. Lekkerkerker. Myyntiluvan haltija toimitti kirjallisia selvityksiä 14. lokakuuta 2003.

Toimitettujen tietojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea omaksui tammikuussa 2004 pidetyssä kokouksessaan sen kannan, että vaikka valmisteen kehittäminen ja vältettävissä olevien epäpuhtauksien esiintyminen nostavatkin esiin merkittäviä laatua koskevia huolenaiheita, yrityksen toimittamien toksikologisten tutkimusten perusteella valmistukseen ei kuitenkaan vaikuta liittyvän sen epäpuhtausprofiilista johtuvia turvallisuutta koskevia huolenaiheita. Tuotteen hyöty-haittasuhde on edelleen suotuisa eikä siihen ole tullut muutoksia välimiesmenettelyn lopussa. Myönteinen kanta omaksuttiin 20. tammikuuta 2004. CPMP:n lausuntoa laadittaessa ratkaisematta oli vähäinen laatua koskeva kysymys, joka ei vaikuta tuotteen hyöty-haittasuhteeseen. CPMP suosittelee, että tätä seikkaa olisi käsiteltävä ehtona, joka ei saisi estää myönteisen lausunnon antamista. Koska valmisteyhteenvedosta ei voinut erimielisyyttä ja koska välimiesmenettelyn perusteella ei esitetty muutoksia, viimeksi hyväksytty viitejäsenvaltion valmisteyhteenvedo jätetään ennalleen.

Kyseessä olevat valmisteenimet käsittävä luettelo on liitteessä I. Tieteelliset päätelmät on esitetty liitteessä II sekä tuoteyhteenvedot liitteessä III.

Euroopan komissio muutti lopullisen lausunnon päätökseksi 27. huhtikuuta 2004.

***Huomautuksia:** Tässä asiakirjassa ja sen liitteissä esitetyt tiedot heijastelevat yksinomaan CPMP:n 20. tammikuuta 2004 päivättyä lausuntoa. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tekevät säännöllisin välein tapahtuvia tarkistuksia.

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJASTA, MYYNTILUVAN HALTIJASTA ERI JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Ranska		Talam	5 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Ranska		Talam	10 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Ranska	Talam	5 mg	Tabletti	Suun kautta
Saksa		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Ranska	Talam	10 mg	Tabletti	Suun kautta

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO AMLODIPINIIMALEAATTI-TABLETTIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (katso Liite I)

Hakija anoi amlodipiinimaleaatin keskinäistä tunnustamismenettelyä Ruotsin myöntämän myyntiluvan perusteella. Hakemus jätettiin Saksaan, joka toimii osallistuvana jäsenvaltiona (CMS). Asiakirjat toimitettiin lyhennettynä hakemuksena eli niin kutsuttuna ”geneerisenä hakemuksena” direktiivin 2001/83/EY (sellaisena kuin se on muutettuna) 10 artiklan 1 alakohdan a alakohdan iii alakohdan mukaisesti.

Saksa esitti 16. syyskuuta 2003 EMEA:lle direktiivin 2001/83/EY (sellaisena kuin se on muutettuna) 29 artiklan mukaisen lausuntopyynnön. BfArM:n ilmoituksessa todettiin, että myyntiluvan myöntäminen näille lääkevalmisteille voi aiheuttaa kansanterveydellisen uhan, koska valmisteen apuaineena käytetty laktoosi ja vaikuttava aine ovat yhteen sopimattomia ja koska vaikuttavan aineen epäpuhtauksien takia lopputuotteessa on vältettävissä olevia epäpuhtauksia. Kahta ennustettavissa olevaa epäpuhtautekijää kutsutaan seuraavilla nimillä:

1. amlodipiini - maleiinihappoaddukti / Michael-tyyppinen addukti;
2. amlodipiini - laktoosiaddukti / Maillard-tuote.

Saksan toimittaman lausuntopyynnön perusteella käsiteltävät seikat voidaan tiivistää seuraavasti:

1. Olellaisen samankaltaisuuden perustelut

Vaikka tämä valmiste sisältää eri suolaa kuin alkuperäinen valmiste, prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei eri suolan käyttö eivätkä epäpuhtaudet tai hajoamistuotteet muuta lopputuotteen turvallisuusprofiilia alkuperäiseen valmisteeseen verrattuna. Siksi tuotteen vaikuttavan aineen laadullista ja määrällistä koostumusta sekä lääkemuotoa voidaan pitää samana kuin alkuperäisen valmisteen. Tuote on myös farmakokineettisesti bioekvivalentti alkuperäisen tuotteen kanssa. Tieteellisten tutkimusten perusteella tuotteen tehokkuus ja turvallisuus eivät myöskään eroa merkitsevästi alkuperäisestä valmisteesta. Näin olellainen samankaltaisuus on todistettu.

2. Valmisteen soveltuvuus

Lääkevalmisteen laadunvalvonta alkaa jo farmaseuttisissa tutkimuksissa, joiden yhtenä tehtävänä on havaita, mitkä tekijät voivat vaikuttaa tuotteen laatuun (puhtauteen). Lääkkeen asianmukainen kehitystyö ja yhteensopivuustutkimuksien tekeminen vaikuttavan aineen ja apuaineiden välillä olisivat jo hyvin varhaisessa vaiheessa tuoneet esiin nämä kaksi ennustettavissa olevaa epäpuhtautekijää. Tällöin ne olisi voitu ehkäistä käyttämällä toisenlaista lähestymistapaa.

Näiden tuotteiden kehitystyö ei ole ollut optimaalista eikä uusimman tekniikan mukaista, mikä näkyy myös laadussa. Yhtiö on kuitenkin määritellyt lopputuotteen ennustettavissa olevien epäpuhtauksien tason, ja hyväksymiskriteerit on perusteltu ylimääräisen toksikologisen datan avulla, joka noudattaa ICH NfG:n ohjeita uusien lääkevalmisteiden epäpuhtauksista.

3. Perustelut laktoosin ja vaikuttavan aineen yhdistelmälle

On kyseenalaista käyttää perusteluna sitä, että laktoosi oli ainut täyteaine, jota voidaan käyttää tässä lääke muodossa tämän valmistusprosessin yhteydessä. Myöskään maleaattisuolan käyttö patenttisyistä ei sellaisenaan riittä perusteluksi. Valitun lääke muodon ja käytetyn valmistusprosessin yhdistelmä ei ole optimaalinen eikä uusimman tekniikan mukainen, ja sitä olisi voitu parantaa, jotta olisi välttytty kahdelta ennustettavissa olevalta epäpuhtautekijältä.

4. Perustelut valmisteen pitkäaikaiskäytölle

Yhtiö on kvalifioinut molemmat ennustettavissa olevat epäpuhtaudet ICH Q3B:n mukaisesti pitkäaikaiskäyttöön tarkoitetuista lääkevalmisteista annettuja säädöksiä noudattaen.

Toksisuustutkimuksissa ei ilmennyt epäpuhtauksien aiheuttamia haitallisia vaikutuksia, ja lopputuotteelle ehdotettuja kestoajakarajoja pidetään hyväksyttävänä.

Johtopäätös:

Tuotekehitys ja vältettävissä olevien epäpuhtauksien löytyminen valmisteesta ovat herättäneet tärkeitä laatuun liittyviä kysymyksiä. Yhtiön tekemiin toksikologisiin tutkimuksiin perustuvan epäpuhtausprofiilin mukaan nämä tuotteet eivät kuitenkaan aiheuta turvallisuusriskiä. Siksi tuotteen hyöty–riskisuhde on yhä edullinen eikä sitä muuteta tässä sovittelumenettelyssä.

Koska huomautukset ja kysymykset koskivat pelkästään lääkkeen laatua eikä niillä ollut vaikutusta valmisteyhteenvetoon, viimeisimmän valmisteyhteenvedon muuttamista ei pidetty tarpeellisena, kuten keskinäisen tunnustamismenettelyn 90. päivänä oli ehdotettu. Siksi 90. päivän valmisteyhteenveto on sisällytetty CPMP:n lausunnon liitteeseen III.

Ottaen huomioon

- Viitejäsenvaltion arviointiraportin keskinäisessä tunnustamismenettelyssä
- Sovittelumenettelyyn johtaneet seikat
- Annetut kirjalliset vastaukset
- Raporttoijan ja rinnakkaisraportoijan arviointiraportit näistä vastauksista
- CPMP:n jäsenten kommentit
- CPMP:n, CVMP:n ja QWP:n raportit

CPMP totesi, että Saksan esittämiin huomautuksiin on annettu selvitys kirjallisissa vastauksissa tämän sovittelumenettelyn aikana eivätkä ne estä myyntiluvan myöntämistä osallistuvassa jäsenvaltiossa.

CPMP:n lausunnon antamishetkellä vielä yksi laatuksymys oli selvittämättä, mutta sillä ei ollut merkitystä tuotteen hyöty–riskisuhteeseen. Siksi CPMP suositteli, että se käsitellään myyntiluvan ehdoissa eikä sen tulisi olla esteenä myönteiselle päätökselle.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli amlodipiinimaleaatin ja sen rinnakkaisnimiä käsittelevän 29 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Talam 5 mg tabletti
Talam 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Talam 5 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia amlodipiinimaleaattina
Talam 10mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia amlodipiinimaleaattina

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Talam 5 mg tabletti: Valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti. Halkaisija n. 9 mm ja korkeus n. 4,4 mm.

Talam 10mg tabletti: Valkoinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti, jonka molemmin puolin jakoura. Halkaisija n. 9 mm ja korkeus n. 4,4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Arteriaalinen hypertensio.
Stabiili angina pectoris.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta. Tabletit otetaan nesteen kera (esim. lasillinen vettä) ennen ateriaa tai aterioiden välissä.

Hypertensio ja angina pectoris: Hoidon tulee olla yksilöllinen. Aloitusannos ja tavallinen ylläpitoannos on 5 mg kerran päivässä. Jos tavoiteltua hoitovastetta ei saavuteta 2 – 4 viikon aikana, annosta voidaan suurentaa enimmäisannokseen 10 mg (yhtenä annoksena) kerran päivässä. Mikäli tyydyttävää hoitovastetta ei ole saavutettu neljässä viikossa, täydentävää tai vaihtoehtoista hoitoa tulee harkita. Amlodipiinin annosta voi olla tarpeen tarkistaa, mikäli hoitoon liitetään muu verenpainetta alentava lääke.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei ole tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille, mutta annoksen nostamisen on tapahduttava varoen.

Lapsipotilaat

Talam ei tule käyttää lapsille, sillä riittävää kliinistä kokemusta ei ole.

Maksan vajaatoiminta

Annosta tulee pienentää maksan vajaatoimintapotilaille. Ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 5.2 Farmakokinetiikka

Munuaisten vajaatoiminta

Tavallista annosta suositellaan.

4.3 Vasta-aiheet

Talam käytön vasta-aiheita ovat

- potilaan tunnettu yliherkkyys amlodipiinille, muille dihydropyridiineille tai jollekin valmisteeseen apuaineelle
- merkittävä hypotensio
- sokki
- akuutin sydäninfarktin jälkeinen sydämen vajaatoiminta (ensimmäisen 28 päivän ajan)
- vaikeutunut vasemman kammion ulosvirtaus (esim. pitkälle edennyt aorttastenoosi)
- vaikeahoitoinen angina pectoris

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoitamaton sydämen vajaatoiminta.

Pieni sykereservi.

Ei tule käyttää lapsille, sillä riittävää kliinistä kokemusta ei ole.

Maksan vajaatoiminta (ks. 5.2 Farmakokinetiikka).

Vähäisen käyttökokemuksen vuoksi amlodipiinia tulee antaa varoen dialyysihoitoa vaativaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Harvinaisia perinnöllisiä galaktoosi-intoleranssin muotoja, Lapp'n laktaasin puutetta tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriötä sairastavien ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amlodipiini voi lisätä muiden verenpainetta laskevien lääkkeiden, kuten beetasalpaajien, ACE-estäjien, alfa-1-salpaajien ja diureettien vaikutusta. Kalsiuminsalpaajan ja beetasalpaajan samanaikainen käyttö voi johtaa sydämen vajaatoimintaan, hypotensioon ja (uuteen) sydäninfarktiin esimerkiksi sydäninfarktista toipuvilla ja muilla potilailla joilla riski edellä mainituille haitoille on kohonnut.

Iäkkäillä potilailla tehty tutkimus osoittaa, että diltiatseemi estää amlodipiinin metaboliaa, luultavasti CYP3A4:n välityksellä, sillä amlodipiinin pitoisuus plasmassa nousee noin 50 % ja vaikutus voimistuu. On mahdollista, että voimakkaammat CYP3A4-estäjät (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) nostavat amlodipiinin pitoisuutta plasmassa enemmän kuin diltiatseemi. Varovaisuutta tulee noudattaa amlodipiinin ja CYP3A4-estäjien samanaikaisessa käytössä.

CYP3A4-induktorien (kuten rifampisiini, mäkikuisma) vaikutuksista amlodipiiniin ei ole tietoa. Samanaikainen käyttö saattaa laskea amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava amlodipiinin ja CYP3A4-induktorien samanaikaisessa käytössä.

Amlodipiinin farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu merkittäviä muutoksia, kun 10 mg tabletin kanssa nautittiin samanaikaisesti 240 ml greippimehua.

4.6 Raskaus ja imetys

Tietoa amlodipiinin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole. Eläinkokeissa on havaittu suurilla annoksilla lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta (ks. 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Ihmiselle aiheutuvia riskejä ei tunneta. Amlodipiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei lääkityksestä saatava hyöty ole selvästi merkittävämpi, kuin siitä aiheutuva riski.

Ei tiedetä erittyykö amlodipiini rintamaitoon. Samanlaiset dihydropyridiinityypiset kalsiumkanavan salpaajat erittyvät rintamaitoon. Ei ole tietoa mitä riskejä tämä saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle, joten varotoimenä hoidon aikana on syytä pidättäytyä imettämisestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amlodipiinin vaikutuksia kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita ei ole tutkittu. Amlodipiinin mahdolliset haittavaikutukset kuten huimaus, päänsärky, väsymys ja pahoinvointi voivat heikentää reaktiokykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin yleisiä	>1/10
Yleisiä	>1/100 - <1/10
Melko harvinaisia	>1/1000 - <1/100
Harvinaisia	>1/10000 - <1/1000
Hyvin harvinaisia, mukaan lukien yksittäiset tapaukset	<1/1000

Veri ja lymfaattinen järjestelmä

Melko harvinaisia: Leukosytopenia ja tropbosytopenia.

Umpieritys

Melko harvinainen: Gynekomastia.

Metabolia ja ravitsemus

Erittäin harvinainen: Hyperglykemia.

Hermosto

Yleisiä: Päänsärky (erityisesti hoidon alussa), väsymys, huimaus ja voimattomuus.

Melko harvinaisia: Huonovointisuus, perifeerinen neuropatia, suun kuivuminen, parestesiat ja hikoilun lisääntyminen.

Hyvin harvinainen: Vapina.

Näköaisti

Melko harvinainen: Näköhäiriöt.

Psykye

Melko harvinaisia: Unihäiriöt, ärtyneisyys ja masennus.

Harvinaisia: Sekavuus ja mielialan vaihtelut mukaan lukien ahdistuneisuus.

Sydän

Yleinen: Sydämen tykytys.

Melko harvinaisia: Pyörtyminen, takykardia ja rintakipu.

Hoidon alussa angina pectoriksen oireet voivat pahentua.

Yksittäisiä sydäninfarkteja ja rytmihäiriöitä (mukaan lukien lisälyönnit, takykardiat ja eteisperäiset rytmihäiriöt) sekä rintakipua on raportoitu sepelvaltimotautipotilailla, mutta näiden selvää yhteyttä amlodipiinihoitoon ei ole voitu osoittaa.

Verenkierto

Melko harvinaisia: Hypotensio ja vaskuliitti.

Hengityselimet

Yleinen: Hengenahdistus.

Melko harvinainen: Yskä.

Ruoansulatuselimet

Yleisiä: Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ja vatsakivut.

Melko harvinaisia: Oksentelu, ripuli, ummetus ja ienten liikakasvu.
Hyvin harvinainen: Gastriitti.

Maksa ja haima

Melko harvinainen: Pankreatiitti.
Harvinaisia: Maksaentsyymien määrän kohoaminen, keltaisuus ja hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: Nilkkojen turpoaminen.
Yleinen: Kuumotuksen tunne ja punastuminen kasvoilla, erityisesti hoidon alussa
Melko harvinaisia: Eksanteema, kutina, urtikaria ja alopesia.
Hyvin harvinainen: Angioedeema.

Allergisia reaktioita, joihin on liittynyt kutinaa, ihottumaa, angioedeema, monimuotoista punavihoitumaa, hilseilevää ihottumaa, Steven Johnsonin oireyhtymää ja Quincken edeemaa on raportoitu yksittäisissä tapauksissa.

Lihakset, sidekudos sekä luusto

Yleinen: Lihaskouristukset.
Melko harvinaisia: Selkäkipu, lihaskivut ja nivelkivut.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: Tihentynyt virtsaamistarve.

Lisääntyminen

Melko harvinainen: Impotenssi.

Yleiset ja antotapaan liittyvät haitat

Melko harvinaisia: Painon lisääntyminen tai putoaminen.

4.9 Yliannostus

Amlodipiinin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos johtaisi ääreisverisuonten laajentumiseen ja merkittävään verenpaineen laskuun. Kardiovaskulaarihoitotoimenpiteitä saatetaan tarvita. Sydän- ja hengitystoimintoja on seurattava huolellisesti. Laskimoon annettu kalsiumglubionaatti voi olla hyödyksi sydänperäisen sokin ja valtimoverisuonien laajentumisen aiheuttaman hypotension hoidossa. Koska amlodipiini on suuressa määrin proteiineihin sitoutunut, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

Vatsahuuhtelusta ja aktiivihiiilen antamisesta voi olla hyötyä joissain tapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiuminestäjät, ATC-koodi: C08CA01

Tämän valmistein vaikuttava aine, dihydropyridiini johdannainen amlodipiini, on kiraalinen aine, rasemaatti. Amlodipiini on kalsiuminestäjä joka estää kalsiumionien solukalvojen läpi tapahtuvaa sisäänvirtausta jännitteestä riippuvien L-tyypin kanavien läpi sydän- ja sileään lihakseen. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus johtuu sen suorasta relaksoivasta vaikutuksesta valtimoiden sileisiin lihaksiin. Eläinkokeissa amlodipiini on osoittautunut melko verisuoniselektiiviseksi. Sillä on merkittävästi vähemmän vaikutusta sydänlihakseen kuin vaskulaariseen sileään lihakseen. Amlodipiini ei heikennä eteis-kammiojohtuvuutta eikä sillä ole

negatiivista inotrooppista vaikutusta. Amlodipiini vähentää munuaisten verisuonivastusta ja lisää plasmavirtausta munuaisissa. Amlodipiinia voidaan antaa potilaille, joilla on samanaikainen kompensoitu sydämen vajaatoiminta. Kontrolloidut hemodynaamiset tutkimukset ja rasiustutkimukset II-IV-luokkaan kuuluvilla sydämen vajaatoimintapotilailla ovat osoittaneet, ettei amlodipiini aiheuta kliinisen tilan huonontumista rasiuksen sietokyvyn, vasemman kammion ejektiofraktion ja kliinisen oireiston perusteella.

Amlodipiinihoidon aikana ei ole havaittu aineenvaihduntavaikutuksia, esim. plasman lipideihin tai glukoosimetaboliaan.

Verenpainetta alentava vaikutus: amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus johtuu sen suorasta relaksoivasta vaikutuksesta valtimoiden sileisiin lihaksiin. Kerran päivässä –annoksella saadaan 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku. Verenpainetta alentava vaikutus seuraa verenpaineen tavallista päivittäistä vaihtelua. Muutokset 24 tunnin jakson aikana ovat erittäin pienet. Maksimitehon saavuttamiseksi vaaditaan ainakin 4 viikon hoito. Amlodipiinin aiheuttaman verenpaineen lasku on merkitsevä sekä maaten, istuen, seisten että rasiuksen aikana mitattuna.

Amlodipiini ei aiheuta äkillistä verenpaineen laskua tai refleksitakykardiaa sillä sen farmakologinen vaikutus alkaa hitaasti. Amlodipiinihoito vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Pitkäaikaishoidon aikana amlodipiinin hemodynaamiset vaikutukset pysyvät muuttumattomina. Pitkäaikaishoidosta ei ole tietoja kuolleisuuden ja sairastuvuuden suhteen.

Talam voidaan käyttää monoterapiana tai yhdessä beetasalpaajien, salureettien ja ACE-estäjien kanssa.

Rintakipua lievittävä vaikutus: Amlodipiini laajentaa perifeerisiä pikuvaltimoita vähentäen kokonaisääreisvastusta (sydämen jälkikuormitusta). Koska sydämen lyöntitiheys pysyy muuttumattomana, sydämen työmäärän pieneneminen vähentää sydämen hapentarvetta ja energiankulutusta.

Luultavasti amlodipiini laajentaa sepelsuonia sekä iskeemisillä alueilla että alueilla, joissa hapensaanti on normaalia. Tämä dilataatio lisää sydänlihaksen hapensaantia koronaarispasmiapotilailla (Prinzmetalin angina tai varianttiangina).

Potilailla, joilla on stabiili angina pectoris, kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää rasiuksen sietoaikaa, kohtausten välistä aikaa sekä aikaa, joka kuluu ST-välin 1 millimetrin vajoamaan. Lisäksi rintakipukohtausten esiintyvyys ja nitroglyseriinin käyttö vähenevät.

Angina pectoriksessa vaikutus kestää vähintään 24 tuntia.

Amlodipiinia voidaan käyttää yhdessä beetasalpaajien tai nitraattien kanssa, tai monoterapiana angina pectoriksen hoidossa.

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (PRAISE), jossa arvioitiin NYHA luokkiin III-IV kuuluvaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia digoksiinilla, diureeteille ja ACE-estäjillä hoidettuja potilaita, osoitettiin ettei amlodipiini lisää näiden potilaiden kuolleisuutta. Jatkotutkimuksessa (PRAISE 2) osoitettiin ettei amlodipiinilla ole vaikutusta luokkiin III-IV kuuluvaa ei-iskeemistä alkuperää olevaa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonais- tai kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Tässä tutkimuksessa amlodipiinihoitoon liittyi kohonnut pulmonaarieeman esiintyminen, mutta tätä ei voitu yhdistää sydämen vajaatoiminnan oireiden esiintyvyyden kohoamiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Biologinen hyötyosuus on 64-80 %. Samanaikainen ruuan nauttiminen ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Suositeltuja annoksia käyttäen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnissa. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. Sitoutumisaste plasman proteiineihin on suuri (98 %).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa vaihtelee 35:stä 50:een tuntiin ja vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 7-8 päivässä. Plasman pitoisuuksien huippuarvojen ja alimpien arvojen välillä on vain vähän vaihtelua. Plasmapuhdistuma on 7 ml/min/kg. Amlodipiini metaboloituu melkein täydellisesti maksassa, yksinomaan inaktiivisiksi metaboliiteiksi, joista 60 % erittyy virtsaan. Noin 10 % alkuperäisestä yhdisteestä erittyy muuttumattomana virtsaan.

Maksan vajaatoimintapotilaat:

Amlodipiinin puoliintumisaika pitenee potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat ja iäkkäät potilaat:

Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteeseen. Amlodipiinia ei voi poistaa dialyysillä sillä sen sitoutumisaste plasman proteiineihin on suuri. Iäkkäille potilaille voidaan antaa tavallinen annos vaikkakin amlodipiinin puhdistuma on hiukan pienempi iäkkäillä. Tämän ikäryhmän sydämen vajaatoimintapotilailla puoliintumisaika pitenee ja AUC kasvoi, kuten arveltiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyt toksisuuskokeet, jotka pohjautuvat farmakologisiin turvallisuus-, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja pitkäaikaistoksisuustutkimuksiin, eivät ole tuoneet esiin erityisiä vaaroja ihmiselle. Lisääntymistoksisuuskokeissa eläimillä havaittiin haitallisia vaikutuksia. Vaikutukset rotissa (poikimisen viivästyminen ja vaikeutuminen) eivät osoittaneet suoranaista teratogeenisuutta mutta osoittavat farmakodynaamisten vaikutusten sekundaarisia seuraamuksia. Näiden vaikutusten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
povidoni k 30
povidoni k 90
mikrokiteinen selluloosa
krospovidoni
natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 mg tablettia Al/Al -läpipainopakkausissa. 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1 tabletti, 100 x 1 tabletti.
10 mg tablettia Al/Al -läpipainopakkausissa. 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1 tabletti, 100 x 1 tabletti.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisiä käyttöohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires DELBERT
56, quai Alphonse Le Gallo
92100 Boulogne Billancourt
France

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5 mg: 18046
10 mg: 18047

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2003-002-21

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ