

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin Aurobindo 5 mg tabletter
Amlodipin Aurobindo 7,5 mg tabletter
Amlodipin Aurobindo 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.
Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 7,5 mg amlodipin.
Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg: vit eller nästan vit, plan, cylinderformad tablett med fasade kanter, märkt med "C" på ena sidan och "58" på den andra sidan. Storleken är 8 mm x 6 mm.

7,5 mg: vit till benvit, plan, rektangulär, odragerad tablett med fasade kanter och två brytskåror på ena sidan, präglad med "I99" på den andra sidan. Storleken är 13 mm x 6 mm. Brytskåror är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

10 mg: vit eller nästan vit, plan, rund [10 mm i diameter] tablett med fasade kanter, märkt med "C" på ena sidan och "59" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni
Kronisk stabil anginga pectoris
Vasospastisk (Prinzmetals) angina

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

Samma doser Amlodipin Aurobindo 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 farmakonkinetiska egenskaperna av amlodipine 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 uppnåts efter 4 veckor. Amlodipin Aurobindo 2,5 mg är för närvarande inte tillgänglig och 2,5 mg dosen kan inte erhållas med Amlodipin Aurobindo 5 mg tablett eftersom dessa tabletter inte är tillverkade på ett sätt som gör att de kan delas i två lika stora delar. 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 till patienter med:

- överkänslighet mot dihydropyridinderivat, amlodipin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödes hinder i den vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter 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 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 jämfört med placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida 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 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).

Nedsatt njurfunktion:

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

Amlodipin Aurobindo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) 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 ökningar i exponering av amlodipin vilket medför ökad risk för hypotoni. De kliniska effekterna av dessa PK variationer kan vara mer uttalade 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 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 som 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 risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin men den farmakokinetiska mekanismen för denna interaktion är inte helt klarlagd. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

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. Begränsa simvastatindosen 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 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 ett 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 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 sömnighet, yrsel, huvudvärk, hjärklappning, vallningar, buksmärter, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

Tabellerad lista över biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med amlodipin med följande indelningar:

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)

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	Sömnlöshet, humörsvängningar (inklusive ångest), depression
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnighet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Tremor, dysgeusi, synkope, hypestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidal sjukdom
Ögon	Vanliga	Synrubbningar (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	Vallningar
	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 leverenzym*
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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Miktionsstörningar, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem
	Vanliga	Trötthet, asteni
	Mindre vanliga	Bröstsmärtor, värk, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mindre vanliga	Viktökning, viktminskning

* 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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, 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 upphäva 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 absorptionshastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet är dialys förmodligen inte effektivt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlens 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.

Behandling av patienter med kranskärlssjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom (CAD) har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter, "Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis" (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5–10 mg, 673 patienter behandlades med enalapril 10–20 mg och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste resultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med CAD.

Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT					
<u>Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)</u>				<u>Amlodipin vs placebo</u>	
Resultat	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Risikkvot (95 % CI)	P-värde
<u>Primärt effektmått</u>					
Kardiovaskulära biverkningar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Enskilda komponenter</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Sjukhusinläggning p.g.a. angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002

Icke-fatal hjärtinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Stroke eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulär död	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Återupplivning efter hjärtstopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Ej tillämpl.	0,04
Nydebuterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Förkortningar: CI – konfidensintervall, PCI – perkutan koronarangioplastik, TIA – transitorisk ischemisk attack.

Behandling av patienter med hjärtsvikt

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

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 Aurobindo inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av Amlodipin Aurobindo i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av Amlodipin Aurobindo 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 population observerades ett samband mellan Amlodipin Aurobindo och ökat antal rapporter om lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) jämfördes nya läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar jämfördes med tiaziddiuretikum, klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i ålder 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärslsjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärslsjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammарhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom 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.

Behandling av 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 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 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 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 population

Tid 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. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt, var förväntad för den undersökta åldersgruppen.

Pediatrisk 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 mellan 6–12 år och ungdomar 13–17 år var 22,5 resp 27,4 l/tim för pojkar och 16,4 respektive 21,3 l/tim för 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 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 (hanrättor under 64 dagar och honrättor 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 som mg/m²). I en annan studie på rättor, där hanrättor 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 spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta 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 råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

*Beräknat på en patientvikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa [E 460a]
Kalciumvätefosfat
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat [E 470B]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För 5 mg & 10 mg:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För 7,5 mg:

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Amlodipin Aurobindo tabletter finns tillgängliga i PVC/polyvinylidenklorid-aluminium blister och i vit, ogenomskinlig, HDPE-behållare med vit, ogenomskinlig polypropenförslutning..

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackning:

För 5 mg & 10 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 250, 300 och 500 tabletter.

För 7,5 mg:

20, 50 och 100 tabletter.

Förpackning med HDPE-burk:

För 5 mg & 10 mg:

30, 50, 60, 90, 100, 200, 250 och 500 (250 & 500 Förpackningarna är endast avsedda för sjukhusbruk eller dosdispensering) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 28119
7,5 mg: 61900
10 mg: 28120

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5 mg: 2009-11-20/2014-11-20
7,5 mg: 2022-05-16
10 mg: 2009-11-20/2014-11-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-21