

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin Medical Valley 10 mg tabletter

Amlodipin Medical Valley 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg tablett: Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

10 mg tablett: Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg tablett: Vita till benvita, cirka 8,83 mm, runda, bikonvexa tabletter utan dragering märkta med ”E 21” på ena sidan och skårade på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tablett: Vita till benvita, cirka 10,6 mm, runda, bikonvexa tabletter märkta med ”10” på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Kronisk stabil angina pectoris

Vasospastisk (Prinzmetals) angina

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

Samma doser Amlodipin Medical Valley till äldre och yngre patienter tolereras lika väl. Normala dosregimer rekommenderas till äldre, men dosökningar bör genomföras med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosrekommendationer för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts; amlodipin ska därför administreras med försiktighet och startdosen bör läggas i den nedre delen av dosintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). Amlodipins farmakokinetiska egenskaper har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska amlodipin sättas in vid den lägsta dosen och titreras upp långsamt.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Förändringar av plasmakoncentrationen av amlodipin korrelerar inte med graden av njurfunktionsnedsättning, och därför rekommenderas den normala dosen. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Pediatrisk 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. Om inte avsett blodtryck uppnåtts efter 4 veckor titreras dosen upp till 5 mg dagligen. 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).
- utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive

amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför sättas in vid den nedre 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 hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändringar av plasmakoncentrationen av amlodipin korrelerar inte med graden av njurfunktionsnedsättning. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Amlodipin Medical Valley 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

Andra läkemedels effekter på amlodipin

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan orsaka signifikanta ökningar i exponeringen av amlodipin, vilket medför ökad risk för hypotoni. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför vara nödvändigt.

CYP3A4-inducerare

Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

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

Dantrolen (infusion)

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

Amlodipins effekter på andra läkemedel

Amlodipins blodtryckssänkande effekt 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 av mTOR-hämmare.

Ciklosporin

Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer, med undantag av njurtransplanterade patienter hos vilka varierande ökning av dalkoncentrationerna (i 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 10 mg amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen av simvastatin jämfört med enbart simvastatin. Hos patienter som får amlodipin ska simvastatindosen begränsas till 20 mg dagligen.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Vid höga doser har reproduktionstoxikologiska effekter 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 bröstmjölk. Den andel av moderns dos som överförs till barnet beräknas ligga inom kvartilavståndet 3-7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med amlodipin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

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 rätta sågs negativa effekter på handjurens 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 oftast rapporterade biverkningarna under behandling är sömnhet, yrsel, huvudvärk, hjärklappning, vallningar, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

Tabell över biverkningar

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

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	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, humörsvängningar (även ångest), sömnsvårigheter
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnhet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Tremor, dysgeusi, synkope, hypestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidalt syndrom
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	Vallningar
	Mindre vanliga	Hypotoni

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Hosta, rinit
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning)
	Mindre vanliga	Kräkningar, muntorrhet
	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, hudutslag, exantem, urtikaria
	Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensitivitet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ankelsvullnad, muskelkramper
	Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, ryggsmärta
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, smärta, 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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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. Uttalad 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 motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara till nytta 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 är i hög grad proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana inflödet 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 klarlagd 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 kranskärnen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med kranskärlsspasm (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 ansträngningstid, 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 lämpligt för patienter med astma, diabetes och gikt.

Användning till patienter med kranskärlssjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet när det gäller att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom (CAD) har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 1 997 patienter, "Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis" (CAMELOT). Utöver standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra behandlades 663 av dessa patienter med amlodipin 5-10 mg, 673 behandlades med enalapril 10-20 mg och 655 behandlades med placebo 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. Incidens av signifikanta kliniska resultat i CAMELOT					
	<u>Frekvens av kardiovaskulära händelser, antal (%)</u>			<u>Amlodipin mot placebo</u>	
Resultat	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Riskkvot (95 % CI)	P-värde
<u>Primärt effektmått</u>					
Ogynnsamma kardiovaskulära händelser	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 för angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Icke-dödlig 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 för 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; TIA, transitorisk ischemisk attack.					

Användning till patienter med hjärtsvikt

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

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass III-IV 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 av NYHA-klass III-IV utan kliniska symtom eller objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, som stod på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ett ökat antal rapporter om lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT)

I den randomiserade, dubbelblinda morbiditets-mortalitetsstudien "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 behandling jämfördes med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter från 55 års ålder randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst en ytterligare riskfaktor för kranskärslsjukdom, såsom tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före studiestart) 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 dödlig kranskärslsjukdom och icke-dödlig hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: RR 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.

Användning till barn (från 6 års ålder)

I en studie med 268 barn i åldern 6-17 år med övervägande sekundär hypertoni jämfördes amlodipindoser på 2,5 mg och 5 mg med placebo. Båda doserna gav en signifikant större sänkning av det systoliska blodtrycket än placebo. Skillnaden mellan de båda doserna var inte statistiskt signifikant.

Amlodipins långtidseffekter på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av amlodipinbehandling i barndomen för att minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution, plasmaproteinbindning

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

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

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Metabolism/eliminering

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

Nedsatt leverfunktion

En mycket begränsad mängd kliniska data finns tillgänglig vad gäller administrering av amlodipin till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och en ökning av AUC med ungefär 40-60 %.

Äldre population

Tiden till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att vara lägre, vilket leder till att AUC och halveringstiden ökar hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var som förväntat för den undersökta åldersgruppen.

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 hypertensiva barn i åldern 1-17 år (varav 34 patienter var 6-12 år och 28 patienter var 13-17 år). Barnen fick mellan 1,25 och 20 g amlodipin en eller två gånger dagligen. Typisk oral clearance (CL/F) hos barn 6-12 år och ungdomar 13-17 år var 22,5 respektive 27,4 l/tim för pojkar och 16,4 resp. 21,3 l/tim för flickor. Exponeringen varierade kraftigt mellan olika individer. Data för barn under 6 år är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

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.

Nedsatt fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten observerades 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 högsta rekommenderade dosen till människa på 10 mg baserat på mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos som var jämförbar med dosen till människa baserat på mg/kg, observerades minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma samt en minskning av spermadensiteten och av antalet mogna spermater och Sertoliceller.

Karcinogenes, mutagenes

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 maximalt rekommenderade kliniska dosen på 10 mg baserat på mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

*Baserat på en patient som väger 50 kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Vattenfritt kalciumvätefosfat
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i ogenomskinliga blisterförpackningar av PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar:

5 mg: 28, 30, 50, 100 och 112 tabletter.

10 mg 28, 30, 50, 100 och 112 tabletter.

Amlodipintabletter 5 mg och 10 mg förpackas också i HDPE-burkar.

5 mg: 105 tabletter.

10 mg: 105 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

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 57541
10 mg: 57542

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-03-29/2024-02-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-07