

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amlodipin Sandoz 5 mg tabletter
Amlodipin Sandoz 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amlodipin Sandoz 5 mg tabletter
En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som besilat)

Amlodipin Sandoz 10 mg tabletter
En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som besilat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg tabletter:

Vit eller nästan vit, avlång tablett med fasade kanter, brytskåra på den ena sidan och märkt "5" på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tabletter:

Vit eller nästan vit, avlång tablett med fasade kanter, brytskåra på den ena sidan och märkt "10" på den andra sidan.

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 svar på behandlingen.

Hos patienter med hypertoni har Amlodipin Sandoz använts i kombination med tiaziddiuretikum, alfablockerare, betablockerare eller ACE-hämmare. Vid angina kan Amlodipin Sandoz 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 Sandoz krävs vid samtidig administrering av tiaziddiuretika, betablockerare eller ACE-hämmare.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar i åldern 6–17 år med hypertension

Den rekommenderade initiala blodtryckssänkande dosen för barn mellan 6-17 år är 2,5 mg dagligen. Om tillfredsställande terapivar ej uppnåtts efter 4 veckor rekommenderas att dosen ökas till 5 mg dagligen.

Doser överskridande 5 mg dagligen har inte studerats hos barn (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Barn under 6 år

Inga data finns tillgängliga.

Särskilda populationer

Äldre

Samma doser Amlodipin Sandoz 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 njurfunktion

Förändringar i halten av amlodipin i plasma korrelerar inte med graden av njursvikt. Den normala dosen rekommenderas därför. Amlodipin är inte dialyserbart.

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 upptreras långsamt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Administreringsätt

Tablett för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin Sandoz är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot dihydropyridinderivat, amlodipin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår hypotension
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödeshinder i vänstra kammaren (t.ex. höggradig aortastenosis)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

4.4 Varningar och försiktighet

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

Patienter med hjärtsvikt:

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie med patienter som haft svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen för lungödem högre i den grupp av patienter som fick amlodipin än i den grupp som fick placebo (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:

Halveringstiden för amlodipin är förlängd och AUC värdena är högra hos patienter med nedsatt leverfunktion, dosrekommendationer har inte 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 ökat. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Äldre:

Hos äldre patienter ska försiktighet iakttagas då dosen ökas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion:

Amlodipin kan användas av patienter med njursvikt i normala doser. Förändringar i halten av amlodipin i plasma korrelerar inte med graden av njursvikt. Amlodipin kan inte elimineras med dialys.

Amlodipin Sandoz innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare:

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

CYP3A4-inducerare:

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

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

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer 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 och 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 ökar 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 ökningarna 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 av 10 mg amlodipin 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 för atorvastatin, digoxin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av amlodipin under graviditet hos människa har inte fastställts.

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

Användning under graviditet rekommenderas endast om inget säkrare alternativ finns att tillgå och om sjukdomen utgör en större risk för modern och fostret än medicinerings.

Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk 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. Ett beslut ska tas om att fortsätta eller sluta att amma eller att fortsätta eller avsluta läkemedelsbehandlingen med amlodipin med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av amlodipinbehandlingen 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 inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Reaktionsförmågan kan vara nedsatt hos patienter som får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående efter att ha tagit Amlodipin Sandoz.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med amlodipin enligt 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 frekvensgruppering presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukopeni, 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	Dåsighet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början an behandlingen)
	Mindre vanliga	Skakningar, smakstörningar, synkope, hypoestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidal sjukdom
Ögon	Vanliga	Synstörningar (inklusive diplopi)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning
	Mindre vanliga	Arytmi, (inklusive bradykardi, kammartakykardi och förmaksflimmer)
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Heta vallningar
	Mindre vanliga	Hypotension
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Hosta, snuva
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, illamående, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning)
	Mindre vanliga	Kräkning, muntorrhet
	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, ökning av leverenzymvärdena*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgning, ökad svettning, klåda, utslag, exantem, nässelutslag
	Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ankelsvullnad, muskelkramper

	Mindre vanliga	Ledvärk, muskelvärk, ryggvärk
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Störd urinerings, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem
	Vanliga	Trötthet, asteni
	Mindre vanlig	Bröstsmärta, värk, känsla av att vara sjuk
Undersökningar	Mindre vanlig	Viktökning, viktninskning

*oftast förenligt 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheten av avsiktlig överdosering hos människa är begränsad.

Symtom:

Tillgängliga uppgifter antyder att en stor överdos kan leda till kraftig perifer vasodilatation och eventuell reflex takykardi. Uttalad och förmodligen utdragen systemisk hypotension, t.o.m. chock 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 hypotension p.g.a. amlodipinöverdos kräver aktivt kardiovaskulärt stöd, inklusive tät uppföljning av patientens hjärt- och andningsfunktion, upplyftande av nedre extremiteterna och uppmärksamhet på den cirkulerande vätskevolymen och urinutsöndringen.

Behandling med kärksammandragande läkemedel kan vara till hjälp då det gäller att återställa patientens vaskulära tonus och blodtryck, förutsatt att inga kontraindikationer föreligger. Kalciumglukonat intravenöst kan vara till nytta då det gäller att motverka effekterna av blockad av kalciumkanalerna.

Ventrikelsköljning kan löna sig i vissa fall. Aktivt kol som administrerades upp till 2 timmar efter administrering av 10 mg amlodipin minskade upptaget av amlodipin hos friska frivilliga personer.

Eftersom amlodipin har hög proteinbindningsgrad, är det troligen inte dialyserbart.

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 kärlels 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

Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Riskkvot (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

Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Riskkvot (95 % CI)	P-värde
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)	NA	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

Hemodynamiska studier och belastningsbaserade kontrollerade kliniska studier bland patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass II–IV har visat att amlodipin inte leder till någon klinisk försämring av patienternas tillstånd vad gäller patienternas belastningstolerans, vänsterkammarejektionsfraktion och kliniska symtom.

En placebokontrollerad studie (PRAISE), utformad för att utvärdera hjärtsviktpatienter i NYHA-klass III–IV, där patienterna fick digoxin, diuretika och ACE-hämmare, har visat att amlodipin inte ledde till någon ökning av risken för mortalitet eller kombinerad risk för mortalitet och morbiditet vid hjärtsvikt.

En placebokontrollerad långtidsuppföljningsstudie (PRAISE 2) där patienter med hjärtsvikt av NYHA-klass III–IV utan kliniska symtom eller objektiva fynd som skulle ha talat för någon bakomliggande ischemisk hjärtsjukdom behandlades med amlodipin. Patienterna fick stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. Amlodipinbehandlingen hade ingen effekt på den totala mortaliteten eller den kardiovaskulära mortaliteten bland dessa patienter. I denna patientpopulation associerades användningen av amlodipin med ett 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 kranskärlssjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärlssjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarehypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatalhjärtinfarkt. 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 effektmåten 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, där dosen 2,5 mg och dosen 5,0 mg av amlodipin jämfördes med placebo, visade båda doserna en signifikant 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 heller inte fastställts

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

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

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Distribution

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

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 modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras i urinen.

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med högt blodtryck i åldern 1 till 17 år (34 patienter var i åldern 6-12 år och 28 patienter i åldern 13-17 år) som fått mellan 1,25 och 20 mg amlodipin en eller två gånger dagligen. Oralt clearance (CL/F) hos barn mellan 6-12 år och hos tonåringar 13-17 år var 22,5 respektive 27,4 liter/h hos pojkar och 16,4 respektive 21,3 liter/h hos flickor. Stor variabilitet i exponeringen mellan individer observerades. Data från barn under 6 år är begränsade.

Äldre

Tiden för uppnående av den maximala halten av amlodipin i plasmat är den samma för äldre och yngre personer.

Hos äldre patienter har clearance av amlodipin en tendens att minska då AUC-värdet (area under the curve) och halveringstiden för eliminering av amlodipin ökar. Ökningarna i AUC-värdet och halveringstiden för elimineringen av amlodipin hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var förenlig med de förväntade ökningarna i denna åldersgrupp.

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 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta 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 råtta som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m).

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/m).

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

*Beräknat på en patientvikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kalciumvätefosfat, vattenfri
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
HDPE-burk: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i Alu/PVC blister eller i Alu/OPA/Alu/PVC blister och förvarade i en kartong, eller förpackade i en HDPE-burk med skruvlock (säkerhetsförsegling).

Förpackningsstorlekar:

Blister (Alu/PVC)/Blister (Alu/OPA/Alu/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 och 120 tabletter.

HDPE-burk: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 23886
10 mg: 23888

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-04-20
Datum för den senaste förnyelsen: 2011-02-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-10-03