

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duopressil 20 mg/5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg lisinopril (som dihydrat) och 5 mg amlodipin (som besilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex tablett med en prägling på ena sidan: "CF2", ingen prägling på andra sidan, diameter 11 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertension hos vuxna.

Duopressil är indicerat som ersättningsbehandling hos vuxna patienter vars blodtryck är under adekvat kontroll med lisinopril och amlodipin administrerat samtidigt och i samma dos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen är en tablett dagligen. Den maximala dagliga dosen är en tablett. Eftersom föda inte påverkar absorptionen av läkemedlet kan Duopressil tas oberoende av måltider, dvs. före, under eller efter måltid.

I allmänhet är fasta läkemedelskombinationer inte lämpliga för initial behandling.

Duopressil är bara indicerat för patienter hos vilka den optimala underhållsdosen av lisinopril och amlodipin har titrerats till 20 mg respektive 5 mg.

Om dosjustering blir nödvändig kan dositering med individuella komponenter övervägas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienterna ska titreras individuellt med den fria kombinationen av lisinopril och amlodipin för att hitta den optimala start- och underhållsdosen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Njurfunktion, serumkalium- och serumnatriumnivåer bör kontrolleras under behandling med Duopressil. Om njurfunktionen försämras ska Duopressil sättas ut och ersättas av behandling med individuella komponenter som är adekvat justerade. Amlodipin är inte dialyserbart.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Doseringsrekommendationer har inte fastställts hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Val av dos ska således ske med försiktighet och påbörjas i den nedre delen av doseringsintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). Patienterna ska titreras individuellt med den fria kombinationen av lisinopril och amlodipin för att hitta den optimala start- och underhållsdosen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats vid gravt nedsatt leverfunktion. Vid gravt nedsatt leverfunktion ska behandling med amlodipin påbörjas med den lägsta dosen och titreras långsamt.

Pediatrisk population (<18 år)

Säkerheten och effekten för Duopressil hos patienter under 18 år har inte fastställts.

Äldre (> 65 år)

Äldre patienter ska behandlas med försiktighet.

I kliniska studier sågs ingen åldersrelaterad förändring av effekt- eller säkerhetsprofilen för amlodipin eller lisinopril. Patienterna ska titreras individuellt med den fria kombinationen av lisinopril och amlodipin för att hitta den optimala start- och underhållsdosen hos äldre patienter.

4.3 Kontraindikationer*Lisinopril:*

- överkänslighet mot lisinopril eller mot någon annan ACE-hämmare
- anamnes på angioödem som förknippas med tidigare behandling med ACE-hämmare
- ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Amlodipin:

- överkänslighet mot amlodipin eller mot något annat dihydropyridinderivat
- allvarlig hypotension
- chock (inklusive kardiogen chock)
- obstruktion i vänster ventrikels utflödesområde (t.ex. höggradig aortastenosis)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut myokardinfarkt.

Duopressil:

Alla ovan angivna kontraindikationer för de enskilda komponenterna gäller också för den fasta kombinationen Duopressil.

- överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningarna för de enskilda komponenterna ska beaktas vid användning av den fasta kombinationen Duopressil.

*Lisinopril:**Symtomatisk hypotension*

Symtomatisk hypotension är sällsynt hos patienter med okomplicerad hypertension. Hypertensiva patienter som får behandling lisinopril löper större risk att drabbas av hypotension om patienten har vätskebrist, t.ex. till följd av diuretikabehandling, saltfattig kost, dialys, diarré eller kräkningar, eller om patienten har en allvarlig reninberoende hypertension (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med hjärtsvikt med eller utan associerad njursvikt har symtomatisk hypotension observerats. Det är mest troligt att detta drabbar patienter med en mer allvarlig hjärtsvikt, som förknippas med användning av höga doser av loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos patienter som löper ökad risk för symtomatisk hypotension, ska insättande av behandling och dosjustering kontrolleras noggrant. Detsamma gäller patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller kardiovaskulär sjukdom och hos vilka ett kraftigt blodstrycksfall kan leda till en myokardinfarkt eller en cerebrovaskulär händelse.

Om hypotension inträffar ska patienten placeras i ryggläge och vid behov ska en intravenös infusion av vanligt koksalt administreras. Ett övergående hypotensivt svar är inte en kontraindikation för ytterligare doser, som vanligtvis kan administreras utan problem så snart blodtrycket har ökat efter volymökning.

Hos vissa patienter med hjärtsvikt som har normalt eller lågt blodtryck kan det systemiska blodtrycket sjunka ytterligare med lisinopril. Denna effekt är förväntad och är vanligtvis inte ett skäl för att

avbryta behandlingen. Om hypotensionen blir symtomatisk kan det vara nödvändigt att sänka dosen eller att sätta ut lisinopril.

Hypotension vid akut myokardinfarkt

Behandling med lisinopril får inte sättas in hos patienter med akut myokardinfarkt som löper risk för ytterligare allvarlig hemodynamisk försämring efter behandling med en vasodilator. Detta är patienter med ett systoliskt blodtryck på 100 mmHg eller lägre eller patienter i kardiogen chock. Under de första tre dagarna efter infarkten ska dosen reduceras om det systoliska blodtrycket är 120 mmHg eller lägre. Underhållsdoser ska reduceras till 5 mg eller tillfälligtvis till 2,5 mg om det systoliska blodtrycket är 100 mmHg eller lägre. Om hypotensionen kvarstår (systoliskt blodtryck under 90 mmHg i mer än 1 timme), ska lisinopril sättas ut.

Aortastenosen och mitralisklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati: I likhet med andra ACE-hämmare bör lisinopril administreras med försiktighet till patienter med mitralisklaffstenos och utflödesobstruktion i den vänstra ventrikeln, t.ex. aortastenosen eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion:

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <80 ml/min) ska den initiala dosen lisinopril justeras enligt patientens kreatininclearance och därefter efter patientens svar på behandlingen. Rutinmässig kontroll av kalium och kreatinin är en del av den vanliga medicinska vården för dessa patienter. Hos patienter med hjärtsvikt kan hypotension efter insatt behandling med ACE-hämmare leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligtvis reversibel, har rapporterats i dessa fall.

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller med stenoser i artären i ena njuren, som har behandlats med ACE-hämmare har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa var vanligtvis reversibla efter att behandlingen satts ut. Detta är särskilt troligt hos patienter med njursvikt. Om patienten också har renovaskulär hypertension finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njursvikt. Hos dessa patienter ska behandlingen sättas in under noggrann medicinsk kontroll, i låga doser och med noggrann dositering.

Vissa hypertensiva patienter utan uppenbar befintlig vaskulär njursjukdom har utvecklat ökning av blodurea och serumkreatinin, vanligtvis låga, övergående ökning, speciellt när lisinopril har administrerats samtidigt med ett diuretikum. Det är mer troligt att detta inträffar hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion. Dosen av diuretika och/eller lisinopril kan behöva minskas eller sättas ut.

Vid akut myokardinfarkt ska behandling med lisinopril inte sättas in hos patienter med tecken på nedsatt njurfunktion, definierad som en serumkreatininkoncentration som överstiger 177 mikromol/l och/eller proteinuri som överstiger 500 mg/24 timmar. Om nedsatt njurfunktion utvecklas vid behandling med lisinopril (serumkreatininkoncentration som överstiger 265 mikromol/l eller en fördubbling av värdet före behandling) bör läkaren överväga att sätta ut lisinopril.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har sällan rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive lisinopril. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall ska lisinopril sättas ut omedelbart och lämplig behandling och kontroll sättas in för att säkerställa att symtomen försvinner helt innan patienten skrivs ut. Även om svullnaden bara gäller tungan och inte ger några andningsbesvär, kan patienten kräva långvarig observation eftersom behandling med antihistaminer och kortikosteroider kanske inte är tillräcklig.

I mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats på grund av angioödem i samband med laryngealt ödem eller tungödem. Patienter med engagemang av tungan, glottis eller larynx kommer sannolikt att drabbas av luftvägsobstruktion, speciellt patienter som har genomgått en luftvägsoperation. I sådana fall ska akutbehandling sättas in omedelbart. Denna kan omfatta administrering av adrenalin och/eller underhåll av patientens luftvägar. Patienten ska övervakas noggrant tills symtomen har försvunnit helt och varaktigt.

ACE-hämmare leder oftare till angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter.

Patienter med en anamnes på angioödem som inte har något samband med ACE-hämmare kan löpa ökad risk att drabbas av angioödem vid behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Anafylaktoida reaktioner hos hemodialyspatienter:

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som får dialys med högfluxmembran (t.ex. AN 69) och samtidig behandling med ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör man överväga att använda en annan typ av dialysmembran eller ett antihypertensivt läkemedel i en annan klass.

Anfylaktoida reaktioner vid LDL-afäres

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare vid LDL-afäres med dextransulfat drabbats av livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kunde undvikas genom att tillfälligt sätta ut ACE-hämmare före varje afäres.

Desensibilisering

Patienter som får ACE-hämmare vid desensibiliseringsbehandling (t.ex. *Hymenoptera venom*) har drabbats av ihållande anafylaktoida reaktioner. Hos samma patienter kunde dessa reaktioner undvikas om behandlingen med ACE-hämmare sattes ut tillfälligt, men har återkommit vid oavsiktlig ny administrering av läkemedlet.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som startar med kolestatisk gulsot och utvecklas till fulminant nekros och (i vissa fall) dödsfall. Mekanismen bakom det här syndromet är inte känd. Patienter som får lisinopril och utvecklar gulsot eller uppvisar kraftigt förhöjda leverenzymerna ska avbryta behandlingen med lisinopril och följas upp på lämpligt sätt.

Neutropeni/agranulocytos

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare. Hos patienter med normal njurfunktion och utan andra komplicerande faktorer är neutropeni sällsynt. Neutropeni och agranulocytos är reversibla efter att ACE-hämmaren satts ut. Lisinopril bör användas med extrem försiktighet hos patienter med kollagen vaskulär sjukdom, patienter som får immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, speciellt om patienten redan har en nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, som ibland inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om lisinopril ges till dessa patienter, bör vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienterna bör informeras att de ska rapportera alla tecken på infektion.

Etnicitet

ACE-hämmare leder till fler angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. I likhet med andra ACE-hämmare kan lisinopril vara mindre effektivt för att sänka blodtrycket hos svarta patienter jämfört med icke-svarta, eventuellt på grund av en högre prevalens av lågt renin hos den svarta hypertensiva populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är ofta icke-produktiv, ihållande och försvinner när behandlingen sätts ut. Hosta orsakad av ACE-hämmare ska ses som en del av differentialdiagnosen vid hosta.

Operation/anestesi: Hos patienter som genomgår stor operation eller som får anestesi med preparat som framkallar hypotension kan lisinopril blockera bildandet av angiotensin II, sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Om hypotension inträffar och anses bero på denna mekanism, kan det korrigeras med volymexpansion.

Hyperkalemi

Ökningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter som fått behandling med ACE-hämmare, inklusive lisinopril. Patienter som löper risk att utveckla hyperkalemi är t.ex. patienter med njursvikt, diabetes mellitus, eller patienter som samtidigt får kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, eller patienter som tar andra läkemedel som förknippas med ökningar av serumkalium (t.ex. heparin). Om samtidig administrering av ovan angivna preparat bedöms vara lämplig, rekommenderas regelbunden kontroll av serumkaliumnivåer (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

Hos diabetespatienter som behandlas med orala antidiabetika eller insulin ska den glykemiska kontrollen vara noggrann under den första månadens behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Litium

Kombinationen litium och lisinopril rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Graviditet och amning

ACE-hämmare ska inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara livsviktig ska patienter som planerar att bli gravida byta till alternativa antihypertensiva behandlingar som har en fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet har fastställts ska behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas, och om lämpligt, en alternativ behandling sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Behandling med lisinopril rekommenderas inte vid amning.

Amlodipin:

Säkerheten och effekten av amlodipin vid hypertensiva kriser är inte fastställd.

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en långvarig placebokontrollerad studie med patienter med allvarlig hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre i gruppen som fick behandling med amlodipin än i gruppen som fick placebo (se avsnitt 5.1).

Kalciumkanalblockerare, 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

Halveringstiden för amlodipin är förlängd och AUC är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion, och doseringsrekommendationer har ännu inte fastställts. Amlodipin bör därför sättas in med doser i det lägre dosintervallet och försiktighet iakttas både vid initial behandling och vid dosökning. Långsam dositring och noggrann kontroll kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Användning till äldre patienter.

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

Patienter med njursvikt

Amlodipin i normala doser kan administreras till dessa patienter. Förändringar av plasmakoncentrationerna av amlodipin har inget samband med graden av nedsättning. Amlodipin är inte dialyserbart.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktionerInteraktioner kopplade till lisinoprilDiuretika

När diuretika läggs till till behandlingen av en patient som får Duopressil är den antihypertensiva effekten vanligtvis additiv (se avsnitt 4.4).

Patienter som redan står på diuretika och speciellt hos dem som nyligen påbörjat behandling med diuretika, kan ibland uppleva en kraftig sänkning av blodtrycket vid tillägg av lisinopril. Man kan minska risken för symtomatisk hypotension med lisinopril genom att sätta ut diuretika innan behandlingen med lisinopril påbörjas (se avsnitt 4.4 och 4.2).

Kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller saltersättningar med kalium

Även om serumkalium vanligtvis var inom normala gränser i kliniska studier drabbades vissa patienter av hyperkalemi. Riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi är t.ex. njursvikt, diabetes mellitus och samtidig administrering av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättningar med kalium. Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller saltersättningar med kalium, framför allt hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Om lisinopril administreras med kaliumutsöndrande diuretika kan diuretikainducerad hypokalemi förbättras

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentrationer i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och öka den redan ökade litiumtoxiciteten med ACE-hämmare. Användning av lisinopril med litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig ska litiumnivåerna kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag
Kronisk administrering av NSAID-preparat kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare. NSAID-preparat och ACE-hämmare har en additiv effekt på ökningen av serumkalium, vilket kan leda till en försämring av njurfunktionen. Denna effekt är vanligtvis reversibel. I sällsynta fall kan akut njursvikt uppkomma, speciellt hos patienter med nedsatt njurfunktion, t.ex. äldre eller uttorkade personer.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtom på vasodilatation t.ex. rodnad, yrsel och hypotension) efter guldinjektion (t.ex. natriumaurotiomalat) har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare.

Andra antihypertensiva läkemedel

Samtidig användning av dessa preparat kan öka den hypotensiva effekten av lisinopril. Samtidig användning av glyceryltrinitrat och andra nitrater eller vasodilatorer kan sänka blodtrycket ytterligare.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig användning av vissa anestetika, tricykliska antidepressiva och antipsykotika och ACE-hämmare kan leda till ytterligare sänkning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier har antytt att samtidig administrering av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska preparat) kan leda en högre blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Det var mer troligt att detta fenomen inträffade under de första veckorna med kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockare, nitrater

Lisinopril kan administreras samtidigt som acetylsalicylsyra, (i kardiologiska doser), trombolytika, betablockare och/eller nitrater.

*Interaktioner kopplade till amlodipin**Effekter av andra läkemedel på amlodipin**CYP3A4-hämmare*

Samtidig administrering av amlodipin med kraftiga eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azoler, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem)

kan leda till en signifikant ökning av amlodipinexponeringen. Den kliniska tolkningen av dessa PK-variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk kontroll och dosjustering kan således krävas.

CYP3A4-inducerare

Det saknas data om effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan ge en lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan vara förhöjd hos vissa patienter vilket leder till en ökning av de blodtryckssänkande effekterna.

Dantrolen (infusion)

Hos djur har dödligt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi bör samtidig administrering av kalciumkanalblockerare som amlodipin undvikas hos patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar de blodtryckssänkande effekterna hos andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

I kliniska interaktionsstudier hade amlodipin ingen effekt på farmakokinetiken för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Duopressil rekommenderas inte under graviditetens första trimester och det är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern.

Det saknas erfarenhet från adekvata kontrollerade kliniska studier om användning av Duopressil hos gravida kvinnor. Användning av båda de aktiva substanserna under graviditet rekommenderas inte eller är kontraindicerat (för substansspecifik information, se nedan).

När graviditet har fastställts ska behandlingen med Duopressil omedelbart avbrytas, och om lämpligt, alternativ behandling sätts in (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Duopressil ska inte sättas in under graviditet. Om inte fortsatt behandling med Duopressil anses vara livsviktig ska patienter som planerar att bli gravida byta till alternativa antihypertensiva behandlingar som har en fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet.

Information specifik för lisinopril

Behandling med ACE-hämmare rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologisk dokumentation avseende risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester har inte fastställts, men en liten ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara livsviktig, ska patienter som planerar att bli gravida byta till alternativa antihypertensiva behandlingar som har en fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet har fastställts ska behandling med ACE-hämmare omedelbart avbrytas och, om lämpligt, alternativ behandling sätts in.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under graviditetens andra och tredje trimester inducerar human fetotoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal

toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare skett från graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mammor har tagit ACE-hämmare ska kontrolleras noggrant för hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Information specifik för amlodipin

Säkerheten för att använda amlodipin under graviditet har inte fastställts.

I djurstudier observerades reproduktionstoxicitet vid höga doser (se avsnitt 5.3).

Användning vid graviditet rekommenderas bara om det inte finns något säkrare alternativ och när själva sjukdomen utgör en högre risk för mamman och barnet.

Amning

Eftersom det saknas information om användningen av Duopressil eller de två aktiva substanserna under amning rekommenderas inte detta läkemedel, utan alternativa behandlingar med bättre fastställd säkerhetsprofil är att föredra, särskilt vid amning av ett nyfött barn eller ett för tidigt fött barn.

Fertilitet

Det saknas erfarenhet från adekvata kontrollerade kliniska studier om effekten av Duopressil på fertiliteten.

Kopplade till amlodipin

Reversibla biokemiska förändringar i spermies huvud har rapporterats hos vissa patienter som fått behandling med kalciumkanalblockerare. Kliniska data är otillräckliga med avseende på den eventuella effekten av amlodipin på fertilitet. I en studie på råttor sågs biverkningar på fertilitet hos hanar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kopplade till lisinopril

Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör man beakta att tillfällig yrsel eller trötthet kan förekomma.

Kopplade till amlodipin

Amlodipin har små eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan förmågan att reagera vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas framför allt i början av behandlingen.

Enligt ovan kan Duopressil påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (särskilt i början av behandlingen).

4.8 Biverkningar

Under en kontrollerad klinisk studie (n=195) var förekomsten av biverkningar inte högre hos patienter som fick båda de aktiva substanserna samtidigt än hos patienter som fick monoterapi. Biverkningarna överensstämde med de som tidigare rapporterats med amlodipin och/eller lisinopril. Biverkningarna var vanligtvis lätta, övergående och berättigade i sällsynta fall till utsättande av behandlingen. De vanligaste biverkningar med kombinationen var huvudvärk (8 %), hosta (5 %) och yrsel (3 %).

Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av kombinationen lisinopril och amlodipin:

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar med lisinopril	Biverkningar med amlodipin
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Benmärgsdepression, agranulocytos (se avsnitt 4.4), leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, hemolytisk anemi, anemi, lymfadenopati	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Autoimmun sjukdom	Allergisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Avvikande utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)	
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hypoglykemi	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Humörförändringar Sömnstörningar	Insomnia, humörförändringar (inklusive ångest), Depression
	Sällsynta	Mental förvirring.	Förvirring
	Ej känt	Depression	
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel, huvudvärk	Somnolens, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Svindel, parestesi, smakstörningar	Synkope, tremor, smakrubbningar, hypoestesi, parestesi
	Mycket sällsynta		Hypertension, perifer neuropati
	Ej känt	Synkope	
Ögon	Mindre vanliga		Synstörningar (inklusive diplopi)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga		Tinnitus
Hjärtat	Vanliga		Palpitationer
	Mindre vanliga	Myokardinfarkt, eventuellt sekundär till kraftig hypotension hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4), takykardi, palpitationer	
	Mycket sällsynta		Myokardinfarkt, arytmier (t.ex.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar med lisinopril	Biverkningar med amlodipin
			bradykardi, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer)
Blodkär	Vanliga	Ortostatisk hypotoni	Blodvallning
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse, eventuellt sekundär till kraftig hypotension hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4), Raynauds fenomen	Hypotension
	Mycket sällsynta		Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta	
	Mindre vanliga	Rinit	Dyspné, rinit
	Mycket sällsynta	Bronkospasm, allergisk alveolit/eosinofil pneumoni, sinuit	Hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar	Buksmäta, Illamående
	Mindre vanliga	Buksmäta, illamående	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (t.ex. diarré eller förstoppning), Muntorrhet
	Sällsynta	Muntorrhet	
	Mycket sällsynta	Pankreatit, intestinalt angioödem	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Leversvikt, hepatit, kolestatisk gulsot (se avsnitt 4.4)	Hepatit, gulsot
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, pruritus	Alopeci, purpura, hudmissfärgning, hyperhidros, pruritus, utslag, exantem
	Sällsynta	Psoriasis, urtikaria, alopeci, överkänslighet/angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4).	
	Mycket sällsynta	Toxisk epidermal nekrolis, Stevens-	Angioödem, exfoliativ dermatit,

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar med lisinopril	Biverkningar med amlodipin
		Johnsons syndrom, erythema multiformae, pemfigus, hyperhidros, kutant pseudolymfom*	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiformae, Quinckes ödem, fotosensitivitet, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga		Ankelödem
	Mindre vanliga		Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Nedsatt njurfunktion	
	Mindre vanliga		Miktionsstörningar, nokturi, ökade urinträngningar
	Sällsynta	Akut njursvikt, uremi	
	Mycket sällsynta	Oliguri/anuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens	Impotens, gynekomasti
	Sällsynta	Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga		Ödem, trötthet
	Mindre vanliga	Trötthet, asteni	Bröstsmärta, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mindre vanliga	Ökning av blodurea, ökning av serumkreatinin, hyperkalemi, ökning av hepatiska enzymer	Viktökning, viktminskning
	Sällsynta	Minskning av hemoglobin, minskning av hematokrit, ökning av serumbilirubin, hyponatremi	
	Mycket sällsynta		Förhöjda leverenzymer**

Ett symtomkomplex som kan omfatta en eller flera av följande symtom har rapporterats: feber, vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positiva antinukleära antikroppar (ANA), förhöjd SR, eosinofili och leukocytos. utslag, fotosensitivitet eller andra dermatologiska manifestationer.

** Oftast överensstämmande med kolestasis.

Exceptionella fall av extrapyramidala syndrom har också rapporterats vid administrering av amlodipin.

4.9 Överdoser

Det saknas data om överdosering med Duopressil hos människa.

Kopplade till överdos av lisinopril

Det finns begränsade data om överdosering hos människor. Symtom som förknippas med överdosering av ACE-hämmare kan omfatta hypotension, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är infusion av vanlig koksaltlösning. Om hypotension uppkommer ska patienten placeras i liggande läge. Behandling med angiotensin-II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas om de finns tillgängliga. Vid nylig förtäring ska åtgärder vidtas för att eliminera lisinopril (t.ex. emes, magsköljning, administrering av absorberare och natriumsulfat). Lisinopril kan elimineras från den allmänna cirkulationen med hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indikerad vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska kontrolleras ofta.

Kopplade till överdos av amlodipin

Erfarenheten av avsiktlig överdosering hos människa är begränsad.

Symtom:

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan leda till omfattande perifer vasodilatation och eventuellt spegla takykardi. Uttalad och troligen förlängd systemisk hypotension som kan leda till chock med dödligt resultat har rapporterats.

Behandling:

Kliniskt signifikant hypotension på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inklusive täta kontroller av hjärt- och andningsfunktion, upphöjning av extremiteter och kontroll av cirkulerande vätskevolym och urinvägsutskildning.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp för att återställa vaskulär tonus och blodtryck, under förutsättning att det inte finns några kontraindikationer mot sådan användning. Kalciumglukonat intravenöst kan vara till hjälp för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan vara till nytta i vissa fall. Hos friska frivilliga har användning av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 visat sig minska absorptionshastigheten för amlodipin. Eftersom amlodipin i hög grad är bundet till protein är dialys sannolikt inte till nytta.

Överdoserings av Duopressil kan leda till omfattande perifer vasodilatation med uttalad hypotension, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta. Symtomatisk behandling (patienten placeras i ryggslä, övervakning, och vid behov, stöd av hjärt- och andningsfunktion, blodtryck, vätske- och elektrolytbalans och kreatininkoncentrationer) rekommenderas. Vid allvarig hypotension ska de nedre extremiteterna läggas i högläge, och om intravenös administrering av vätska inte ger ett tillräckligt svar, kan stödbehandling med tillägg av perifera vasopressorer vara nödvändig, om detta inte är kontraindicerat. Infusion av angiotensin-II kan också övervägas om behandlingen finns tillgänglig. Intravenös administrering av kalciumglukonat kan vara till fördel för att omvända effekterna av kalciumkanalblockad. Bradykardi bör korrigeras genom administrering av atropin. Pacemakerbehandling bör övervägas vid behandlingsresistent bradykardi. Eftersom absorptionen av amlodipin är långsam kan magsköljning (eller framkallning av kräkning och administrering av adsorberande och natriumsulfat) i vissa fall vara till nytta. Hos friska frivilliga har kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptionshastigheten av amlodipin. Eftersom amlodipin i hög grad är bundet till protein är dialys troligen inte till nytta. Lisinopril kan tas bort från den systemiska cirkulationen med hemodialys. Användning av polyakrylonitrilmembran med högflux ska undvikas under dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och kalciumkanalblockerare, ATC-kod: C09BB03

Duopressil i en fast doskombination som innehåller de aktiva substanserna lisinopril och amlodipin.

Lisinopril

Lisinopril är en peptidyl-dipeptidashämmare. Det hämmar ACE (angiotensin-converting enzyme) som katalyserar omvandlingen av angiotensin I till vasokonstriktorpeptiden, angiotensin II. Det minskar plasmanivåerna av angiotensin II och aldosteron och ökar nivåerna av vasodilaterande bradykinin. Det minskar perifer vaskulär resistens och systemiskt blodtryck. Hjärtminutvolymen kan öka utan någon förändring av hjärtfrekvens och även det renala blodflödet kan öka. Hos patienter med hyperglykemi bidrar lisinopril till att en kraftigt nedsatt endotelfunktion återställs.

Dess antihypertensiva effekt inträffar vanligtvis 1 timme efter intag och max nås efter 6 timmar. Effekten håller i sig 24 timmar, beroende på dos. Den antihypertensiva effekten bibehålls även på lång sikt. Abrupt utsättande av behandlingen förknippas inte med något kraftig ökning av blodtrycket (rebound-effekt).

Även om dess primära effekt medieras av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har det visat sig vara effektivt även hos hypertensiva patienter med låg plasmareninaktivitet.

I en dubbelblind, randomiserad multicenterstudie (n=335) som jämförde lisinopril med en kalciumkanalblockerare hos hypertensiva patienter med typ 2-diabetes och begynnande nefropati kännetecknad av mikroalbuminuri. Lisinopril 10 till 20 mg administrerat en gång dagligen i 12 månader, sänkte systoliskt/diastoliskt blodtryck med 13/10 mmHg och minskade utsöndringshastigheten av urinalbumin med 40 %. Vid jämförelse med kalciumkanalblockeraren, som gav en liknande sänkning av blodtrycket, visade patienter behandlade med lisinopril en signifikant större minskning av utsöndringshastigheten av urinalbumin, vilket stöder att den ACE-hämmande effekten hos lisinopril minskade mikroalbuminuri genom en direkt effekt på njurvävnad i tillägg till dess antihypertensiva effekt.

Amlodipin

Amlodipin är en kalciumflödeshämmare i gruppen dihydropyridin (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) som hämmar det transmembranösa flödet av kalciumjoner till kardiell och vaskulär glatt muskulatur.

Den antihypertensiva verkningsmekanismen hos amlodipin beror på en direkt muskelavslappande effekt på vaskulär glatt muskulatur.

Hos patienter med hypertension ger dosering en gång dagligen signifikanta sänkt blodtryck i både ryggläge och stående under 24-timmarsintervallet. Eftersom amlodipin har en långsam insättande effekt är akut hypotension inte en effekt av administrering av amlodipin.

Amlodipin har inte förknippats med några negativa metabola effekter eller förändringar av plasmalipider och det är lämpligt för patienter med astma bronchiale, diabetes mellitus och gikt.

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

En randomiserad dubbelblind, morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som förstahandsbehandlingar med tiaziddiuretika, klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertension.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter 55 år eller äldre randomiserades och följdes i genomsnitt 4,9 år. Patienterna har minst en ytterligare en riskfaktor för CHD (kranskärslsjukdom), t.ex. myokardinfarkt eller stroke (> 6 månader före inskrivning) eller dokumentation på annan aterosklerotisk CVD (kardiovaskulär sjukdom) (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänstersidig hypertrofi diagnostiserad med elektrokardiogram eller ekokardiografi (20,9 %), aktuell cigarettökning (21,9 %).

Det primära resultatmåttet var en sammansättning av dödlig CHD eller icke-dödlig myokardinfarkt. Det var ingen signifikant skillnad i primärt resultatmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: RR 0,98 95 % KI [0,90–1,07] p=0,65. Det var ingen signifikant skillnad i mortalitet oavsett orsak mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidinbaserad behandling: RR 0,96 95 % KI [0,89–1,02] p=0,20.

Pediatrik population

I en studie med 268 barn mellan 6 och 17 år med dominerande sekundär hypertension visade jämförelse mellan 2,5 mg-dos och 5,0 mg-dos av amlodipin och placebo att båda doserna sänkte systoliskt blodtryck betydligt mer än placebo. Skillnaden mellan de två doserna var inte statistiskt signifikant.

Långtidseffekterna av amlodipin på tillväxt, pubertet och allmän utveckling har inte studerats.

Långtidseffekten av amlodipin vid behandling i barndomen för att minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper**Lisinopril**

Lisinopril är en oral, aktiv ACE-hämmare som inte innehåller sulfhydryl.

Absorption

Efter oral administrering nås maximala serumkoncentrationer av lisinopril inom cirka 7 timmar, även om det fanns en tendens till en liten fördröjning hos patienter med akut myokardinfarkt. Baserat på återfunnen mängd i urin är den genomsnittliga absorptionen av lisinopril cirka 25 % med en interindividuell variation på 6–60 % i det dosintervall som studerats (5–80 mg). Den absoluta biotillgängligheten för lisinopril minskar till cirka 16 % hos patienter med hjärtsvikt. Absorptionen av lisinopril påverkas inte av födointag.

Distribution och proteinbindning

Lisinopril tycks inte vara bundet till serumproteiner annat än till cirkulerande ACE. Studier på råttor indikerar att lisinopril svårigen passerar blodhjärnbarriären.

Eliminering

Lisinopril genomgår inte metabolism och utsöndras oförändrat i urin. Vi upprepade doseringar har lisinopril en effektiv ackumuleringshalveringstid på 12,6 timmar. Clearance av lisinopril är cirka 50 ml/min hos friska personer. Minskade serumkoncentrationer visar en längre terminal fas, som inte bidrar till läkemedelsackumulering. Den här terminala fasen beror sannolikt på mättnadsbar bindning till ACE och är inte dosproportionell.

Farmakokinetiska egenskaper hos speciella populationerNedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion hos patienter med cirros ledde till en minskning av absorptionen av lisinopril (cirka 30 % baserat på återfunnen mängd i urin) men en ökning av exponering (cirka 50 %) på grund av nedsatt clearance jämfört med friska personer.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion minskar elimineringen av lisinopril, som utsöndras via njurarna, men minskningen blir bara kliniskt relevant när den glomerulära filtreringshastigheten är lägre än 30 ml/min. Vid lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till 80 ml/min), ökade genomsnittligt AUC med bara 13 %, medan en ökning av genomsnittligt AUC med 4,5 gånger observerades vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 5 och 30 ml/min). Lisinopril kan elimineras med dialys. Under 4 timmars dialys minskade plasmakoncentrationerna av lisinopril med i genomsnitt 60 % med dialysclearance mellan 40 och 55 ml/min.

Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt har en högre exponering för lisinopril jämfört med friska personer (en genomsnittlig ökning av AUC med 125 %), men baserat på återfunnen mängd lisinopril i urin är absorptionen nedsatt med cirka 16 % jämfört med friska personer.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen hos lisinopril studerades på 29 barn mellan 6 och 16 år med hypertension och ett GFR över 30 ml/min/1,73m². Efter doser på 0,1 till 0,2 mg/kg sågs maximala

steady-state plasmakoncentrationer av lisinopril inom 6 timmar, och absorptionsgraden baserat på återfunnen mängd i urin var cirka 28 %. Dessa värden liknade dem som tidigare erhållits hos vuxna. AUC och $C_{\max}$ hos barn i den här studien överensstämde med dem som observerats hos vuxna.

Äldre

Äldre patienter har högre blodnivåer och högre AUC-värden (ökning med cirka 60 %) jämfört med yngre personer.

Amlodipin

Absorption

Efter oral administrering av terapeutiska doser absorberas amlodipin bra, med maximala blodnivåer mellan 6 och 12 timmar efter dosering. Absolut biotillgänglighet har uppskattats ligga mellan 64 och 80 %. Biotillgängligheten för amlodipin påverkas inte av födointag.

Distribution och plasmaproteinbindning

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

Biotransformation och eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden är cirka 35–50 timmar och överensstämmer med en daglig dosering. Amlodipin metaboliseras i hög grad av levern till inaktiva metaboliter och 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras i urinen.

Farmakokinetiska egenskaper hos speciella populationer

Användning vid nedsatt leverfunktion:

Mycket begränsade data finns tillgängliga om administreringen av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har nedsatt clearance av amlodipin vilket leder till en längre halveringstid och en ökning av AUC på cirka 40–60 %.

Äldre

Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin hos äldre liknar dem hos yngre. Clearance av amlodipin tenderar att minska vilket leder till öknings av AUC och ökade elimineringshalveringstider hos äldre patienter.

Ökningar av AUC och ökad elimineringshalveringstid hos patienter med kronisk hjärtsvikt var som förväntat hos den åldersgrupp som studerades.

Pediatrisk population

En populations-PK-studie har utförts på 74 hypertensiva barn mellan 1 och 17 år (med 34 patienter mellan 6 och 12 år och 28 patienter mellan 13 och 17 år) som fick mellan 1,25 och 20 mg amlodipin antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn mellan 6 och 12 år och ungdomar mellan 13 och 17 år var typisk oral clearance (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/h hos pojkar och 16,4 respektive 21,3 l/h hos flickor. Stora skillnader i exponeringen mellan personerna observerades. Data rapporterade hos barn under 6 år är begränsade.

Fasta doskombinationer

Inga farmakokinetiska interaktioner har beskrivits mellan de aktiva substanserna i Duopressil. Farmakokinetiska parametrar (AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, halveringstid) var inte annorlunda än de som observerats efter separat administrering av de enskilda komponenterna.

Den gastrointestinala absorptionen av Duopressil påverkas inte av mat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier har inte utförts med kombinationen lisinopril-amlodipin.

Lisinopril

Icke-kliniska data visar inte någon speciell risk för människor baserat på konventionella studier av allmän farmakologi, upprepad dos toxicitet, genotoxicitet och karcinogen potential.

ACE-hämmare som klass har visat sig inducera biverkningar på sen fosterutveckling, vilket leder till fosterdöd och medfödda effekter som i huvudsak drabbar skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och öppen ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier tros delvis bero på en direkt effekt av ACE-hämmare på renin-angiotensionsystemet hos fostret och delvis på ischemi som en följd av hypotension hos modern och minskat blodflöde mellan fostret och placentan och tillförsel av syre/näringsämnen till fostret.

Amlodipin*Reproduktionstoxikologi*

Reproduktionsstudier på råttor och möss har visat senare nedkomst, längre värkarbete och nedsatt överlevnad hos avkomman vid doser som är cirka 50 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på mg/kg.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

Råttor och möss behandlade med amlodipin i kosten under två år, i koncentrationer beräknade att ge dagliga dosnivåer på 0,5, 1,25, 2,5 mg per kg/dag, visade inga tecken på karcinogenicitet. Den högsta dosen (för möss lika med, för råttor två gånger* den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg, baserat på mg/m²) var nära den maximala tolererade dosen för möss men inte för råttor. Mutagenicitetsstudier visar inga läkemedelsrelaterade effekter på kön- eller kromosomnivå.

Påverkan på fertilitet

Ingen fertilitetseffekt sågs på råttor behandlade med amlodipin (hanar i 64 dagar och honor i 14 dagar före parning) på doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen för människa på 10 mg/dag, baserat på mg/m²). I en annan studie i vilken hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar i en dos jämförbar med mänsklig dos, baserat på mg/kg, minskade follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma. Även spermiedensiteten och antalet mogna spermater och Sertoli-celler minskade.

* Baserat på en vikt på 50 kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

28, 30, 50, 56, 90, 98 eller 100 tabletter i vita PVC/PE/PVDC/aluminium-blister i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

45315

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-04-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2012-04-26