



**EMEA/CPMP/538/04 UDVALGET FOR FARMACEUTISKE SPECIALITETER (CPMP)
UDTALELSE SOM FØLGE AF EN SAG INDBRAGT I HENHOLD TIL ARTIKEL 29**

Amlodipin Wörwag

Internationalt fællesnavn (INN): **Amlodipin**

BAGGRUNDSOPLYSNINGER*

Amlodipin er indiceret til anvendelse ved hypertension og stabil angina pectoris.

Ansøgeren indgav en ansøgning om gensidig anerkendelse af amlodipinmaleat på grundlag af den markedsføringstilladelse, Sverige udstedte den 23. maj 2003. Ansøgningen blev indgivet til Tyskland som berørt medlemsstat. Dossieret blev indgivet som forkortet ansøgning i overensstemmelse med artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83, med senere ændringer, en såkaldt "generisk ansøgning". Den gensidige anerkendelsesprocedure indledtes den 18. juni 2003.

I henhold til artikel 29 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, indbragte Tyskland den 16. september 2003 en sag for EMEA. Tysklands indbringelse af sagen vedrørte hovedsagelig det forhold, at den manglende kompatibilitet mellem laktose som hjælpestof i den valgte formulering og det aktive stof plus urenheder i selve det aktive stof førte til uundgåelige urenheder i det færdige produkt.

Proceduren for indbragte sager indledtes den 25. september 2003. Rapportøren og medrapportøren var henholdsvis dr. J. L. Robert og dr. F. Lekkerkerker. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte skriftlige redegørelser den 14. oktober 2003.

I lyset af de samlede data, der var blevet fremlagt, og den faglige debat i udvalget var CPMP på sit møde i januar 2004 af den opfattelse, at der på grundlag af firmaets toksikologiske undersøgelser tilsyneladende ikke var alvorlige sikkerhedsproblemer som følge af dette produkts urenhedsprofil, selv om udviklingen af produktet og tilstedeværelsen af urenheder, som kunne undgås, havde vakt betydelige bekymringer med hensyn til kvaliteten. Benefit/risk-forholdet for produktet er stadig gunstigt og er fortsat uændret efter afslutningen af voldgiftsproceduren. Der blev vedtaget en positiv udtalelse den 20. januar 2004. På tidspunktet for afgivelsen af CPMP's udtalelse bestod der fortsat mindre betænkeligheder med hensyn til kvaliteten, som ikke har indvirkning på produktets benefit/risk-forhold. CPMP anbefalede derfor, at disse skulle varetages ved fastsættelse af betingelser og ikke burde være til hinder for en positiv udtalelse. Da der ikke var uenighed om produktresuméet, og da der ikke var foreslået nogen ændringer på grundlag af voldgiftsproceduren, forbliver referencemedlemsstatens senest vedtagne produktresumé uændret.

Listen over de pågældende lægemiddelnavne fremgår af bilag I. De faglige konklusioner findes i bilag II og produktresuméet i bilag III.

Den endelige udtalelse blev konverteret til en afgørelse truffet af Europa-Kommissionen den 27. april 2004.

* **Bemærkninger:** Oplysningerne i dette dokument og bilagene afspejler udelukkende CPMP's udtalelse af 20. januar 2004. Medlemsstaternes kompetente myndigheder vil fortsat føre regelmæssigt tilsyn med produktet.

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKER,
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Tyskland		Amlodipin Wörwag	5 mg	Tablet	oral anvendelse
Sverige	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Tyskland		Amlodipin Wörwag	10 mg	Tablet	oral anvendelse
Tyskland		Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Tyskland	Amlodipin Wörwag	5 mg	Tablet	oral anvendelse
Tyskland		Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Tyskland	Amlodipin Wörwag	10 mg	Tablet	oral anvendelse

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF AMLODIPINMALEAT TABLETTER (se bilag I)

Ansøgeren indgav en ansøgning om gensidig godkendelse af amlodipinmaleat på grundlag af markedsføringstilladelsen i Sverige. Ansøgningen blev indgivet i Tyskland som den berørte medlemsstat. Ansøgningen blev indgivet som en forkortet ansøgning i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a) iii i direktiv 2001/83/EF med ændringer (en såkaldt "generisk ansøgning").

Den 16. september 2003 indbragte Tyskland en sag for EMEA i henhold til artikel 29 i direktiv 2001/83/EF, som ændret. I indbringelsesskrivelsen anførte BfArM, at godkendelse af sådanne lægemidler kan medføre sundhedsrisiko, da uforligelighed mellem hjælpestoffet lactose i den valgte formulering og det aktive indholdsstof såvel som urenheder i selve det aktive indholdsstof kan give anledning til, at det færdige produkt indeholder urenheder, som det er muligt at undgå. For de to forventede urenheder anvendes følgende betegnelser:

1. amlodipin-maleinsyreaddukt / Michael-addukt.
2. amlodipin-lactoseaddukt / Maillard-produkt.

På grundlag af den af Tyskland foretagne indbringelse skal der tages stilling til følgende punkter:

1. Godtgørelse af væsentlig lighed

Skønt produktet indeholder et andet salt end det oprindelige produkt, er det præklinisk godtgjort, at sikkerhedsprofilen for det færdige produkt i forhold til det oprindelige produkts ikke har undergået væsentlige ændringer, der potentielt kan forekomme ved brug af et andet salt eller som følge af urenheder/nedbrydningsproduktet. Produktet kan derfor anses for at have samme kvalitative og kvantitative sammensætning hvad angår det aktive indholdsstof som det oprindelige produkt og samme dispenseringsform som dette, ligesom det er bioækvivalent med det oprindelige produkt og ud fra de videnskabelige data ikke afviger væsentligt fra det oprindelige produkt hvad angår virkning og sikkerhed. Det er dermed godtgjort, at produktet i det væsentlige svarer til det oprindelige produkt.

2. Produktets egnethed

Grundlaget for et lægemiddels kvalitet skabes allerede under det farmaceutiske udviklingsarbejde, og til formålene med den farmaceutiske udvikling hører at fastslå, hvilke parametre der kan påvirke produktets kvalitet (renhed). En hensigtsmæssig farmaceutisk udvikling og undersøgelser af forlideligheden mellem det aktive indholdsstof og hjælpestofferne ville på et meget tidligt stadium have afsløret tilstedeværelsen af de omhandlede to forventede urenheder, hvorved man kunne have anvendt andre metoder for at undgå, at de optræder.

Produkternes udvikling og den resulterende kvalitet er ikke optimeret på sædvanlig måde og lever ikke op til den aktuelle tekniske standard. Firmaet har imidlertid specificeret mængden af begge urenheder i det færdige produkt, og de foreskrevne acceptgrænser er underbygget med supplerende toksikologiske data i overensstemmelse med ICH NfG-vejledning vedrørende urenheder i nye lægemidler.

3. Begrundelse vedrørende det aktive indholdsstof og lactose

Begrundelsen om, at lactose er det eneste anvendelige fyldstof i den pågældende formulering i forbindelse med den anvendte produktionsproces, er tvivlsom, og patentmæssige forhold er i sig selv ikke tilstrækkelig begrundelse for valget af maleatsaltet. Den valgte formulering i kombination med denne produktionsproces er ikke optimal og lever ikke op til den aktuelle tekniske standard og kunne have været forbedret for at undgå forekomst af de to urenheder.

4. Berettigelse af langvarig anvendelse af produktet

Firmaet har begrundet begge forventede urenheder i henhold til ICH Q3B-vejledningen, som er på linje med de aktuelle regler for lægemidler til langvarig anvendelse.

De toksikologiske undersøgelser viste ingen skadelige virkninger af urehederne, og de foreslåede grænser i holdbarhedsspecifikationen for det færdige produkt anses for acceptable.

Konklusion:

Skønt produktets udvikling og tilstedeværelsen af undgåelige urenheder har givet anledning til betydelige kvalitetsmæssige betænkeligheder, synes de af firmaet fremlagte toksikologiske undersøgelser ikke at give grund til sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved produktets urenhedsprofil. Benefit/Risk forholdet for produktet er stadig gunstigt og er fortsat uændret efter afslutningen af denne voldgiftsprocedure.

Da de indvendinger og spørgsmål, som er omfattet af voldgiften, udelukkende vedrører den farmaceutiske kvalitet og er uden betydning for produktresumet, anses det ikke for nødvendigt at ændre det seneste produktresumet som foreslået på dag 90 af den gensidige anerkendelsesprocedure. Det pågældende 'dag-90'- produktresumet er derfor benyttet som bilag III til CPMP's udtalelse.

Efter at CPMP har behandlet -

- Referencemedlemsstatens vurderingsrapport vedrørende den gensidige anerkendelsesprocedure
- De af voldgiften omfattede emner
- De afgivne skriftlige besvarelser
- Vurderingsrapporten fra rapportør/medrapportør vedrørende disse besvarelser
- Bemærkningerne fra CPMP's medlemmer
- Rapporten fra CPMP/CVMP/QWP,

konkluderede udvalget, at de af Tyskland rejste indsigelser er afklaret ved de skriftlige besvarelser, der er afgivet under denne voldgiftsprocedure. og ikke bør være til hinder for udstedelse af en markedsføringstilladelse i den berørte medlemsstat.

Ved fremsættelsen af CPMP's udtalelse tilbagestod et kvalitetsspørgsmål, som er uden betydning for produktets benefit/risk forhold. CPMP anbefalede derfor, at dette punkt varetages ved fastsættelse af betingelser og ikke bør stille sig i vejen for en positiv udtalelse.

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 29 arbitreringssag vedrørende amlodipinmaleat og associerede lægemidler. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tester.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amlodipin Wörwag 5 mg tabletter
Amlodipin Wörwag 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Amlodipin Wörwag 5 mg tabletter: Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipin maleat).
Amlodipin Wörwag 10 mg tabletter: Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipin maleat).

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

5 mg: Amlodipin Wörwag 5 mg tabletter er hvide, runde og bikonvekse, diameter ca. 9 mm og højde ca. 4,4 mm.

10 mg: Amlodipin Wörwag 10 mg tabletter er hvide, runde og bikonvekse, med delekærv på begge sider, diameter ca. 9 mm og højde ca. 4,4 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Arteriel hypertension.
Stabil angina pectoris.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral indgivelse. Tabletterne bør tages med et glas vand før eller mellem måltider.

Hypertension og angina pectoris: Behandlingen bør være individuel. Initialdosis og den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 5 mg en gang daglig. Hvis den ønskede effekt ikke opnås i løbet af 2-4 uger, kan dosis forhøjes til maksimalt 10 mg daglig, administreret som en enkeltdosis. Hvis der inden for 4 uger ikke er opnået nogen sufficient klinisk respons, bør supplerende eller alternativ behandling overvejes. Det kan være nødvendigt at ændre på den administrerede dosis, hvis andre antihypertensiva anvendes samtidigt.

Ældre patienter

En dosistilpasning hos ældre patienter er ikke nødvendig, dog skal en dosisøgning foretages med forsigtighed.

Pædiatriske patienter

Amlodipin Wörwag bør ikke gives til børn da sufficient klinisk erfaring mangler.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med nedsat leverfunktion bør en lavere dosis anvendes. Se afsnit 4.4 ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen” og 5.2 farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat nyrefunktion

Sædvanlig dosering anbefales.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin Wörwag tabletter er kontraindikeret ved:

- patienter med kendt overfølsomhed over for amlodipin, andre dihydropyridiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- svær hypotension.
- shock.
- hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt (under de første 28 dage).
- obstruktion af venstre ventrikels udløbskanal (f.eks. omfattende aortastenose).
- Instabil angina pectoris.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ubehandlet hjerteinsufficiens.

Lav cardial reserve.

Bør ikke gives til børn på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring.

Nedsat leverfunktion (se 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber").

På grund af manglende erfaring bør Lodefex tabletter anvendes med forsigtighed hos patienter, med svært renal insufficiens og som er i dialyse.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes af patienter, der har sjældne arvelige lidelser som galaktoseintolerans, Lapp lactase mangel eller nedsat glukose-galaktoseomsætning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lodefex kan forstærke virkningen af andre antihypertensiva som beta-adrenerg receptor blokerende stoffer, ACE-inhibitorer, alfa-1-blokkere og diuretika. Hos patienter med øget risiko (f.eks. efter myokardieinfarkt) kan kombinationen af kalciumkanalblokkere og et beta- adrenerg receptor blokerende stof medføre hjerteinsufficiens, hypotension og til et nyt myokardieinfarkt.

Et studie med ældre patienter har vist, at diltiazem hæmmer metabolismen af amlodipin, sandsynligvis via CYP3A4, da plasmakoncentrationen forhøjes med ca. 50% og virkningen af amlodipin er forhøjet. Det kan ikke udelukkes, at stærkere hæmmere af CYP3A4 (f. eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) forhøjer plasmakoncentrationen af amlodipin i et større omfang end diltiazem. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4 hæmmere.

Der foreligger ingen informationer vedrørende virkningen af CYP3A4 inducere (f. eks. rifampicin, hypericum perforatum) på amlodipin. Samtidig administration kan medføre en reduceret plasmakoncentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4 inducere.

Samtidig brug af 240 ml grapefrugt juice med 10 mg amlodipin medførte ingen signifikant effekt på amlodipins Farmakokinetiske egenskaber.

4.6 Graviditet og amning

Der eksisterer ikke tilstrækkelige data fra brug af amlodipin hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Det er uvist om amlodipin udskilles i modermælken. Lignende kalciumkanalblokkere af dihydropyridin-typen udskilles i modermælken. Der foreligger ingen erfaringer vedrørende risikoen for det nyfødte barn, og derfor, af forebyggende hensyn, bør der ikke ammes under behandlingen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier af effekten på evnen til at køre eller betjene maskiner. Patienter som lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller ubehag kan have nedsat reaktionsevne.

4.8 Bivirkninger

<i>Meget almindelige:</i>	<i>over 1 ud af 10 patienter</i>
<i>Almindelige:</i>	<i>over 1 ud af 100 patienter</i>
<i>Usædvanlige</i>	<i>under 1 ud af 100 patienter</i>
<i>Sjældne</i>	<i>under 1 ud af 1000 patienter</i>
<i>Meget sjældne</i>	<i>under 1 ud af 10.000 patienter</i>

Blod og lymfesystem:

Usædvanlige: Leukopeni, trombocytopeni

Endokrine:

Ualmindelig: Gynekomasti

Metabolisme og ernæring:

Meget sjældne: Hyperglykemi

Centrale og perifere nervesystem:

Almindelige: Hovedpine (specielt ved behandlingsstart), træthed, svimmelhed, asteni.

Mindre almindelige: Sygdomsfølelse, perifer neuropati, mundtørhed, paraesthesia, øget svedafsondring,

Meget sjældne: Tremor.

Øjne:

Ualmindelige: Synsforstyrrelser.

Psykiske forstyrrelser:

Ualmindelige: Søvnforstyrrelser, irritation, depression

Sjældne: Forvirring. Humørsvingninger inklusive angst.

Hjerte:

Almindelige: Palpitationer.

Ualmindelige: Synkope, takykardi, brystmerter.

Forværring af angina pectoris kan opstå i begyndelsen af behandlingen. Enkelte tilfælde af myokardieinfarkt og arytmier (inklusive extrasystole, takykardi og atrial arrhytmi) og brystmerter er rapporteret hos patienter med kranskarsygdomme, men en sammenhæng med amlodipin er ikke med sikkerhed påvist.

Blodkar:

Ualmindelige: Hypotension, vasculitis.

Respiratoriske organ, brystkasse og mediastinum:

Almindelige: Dyspnø

Ualmindelige: Hoste

Gastrointestinale:

Almindelige: Ubehag, dyspepsi, mavepine.

Ualmindelige: Opkast, diarré, forstoppelse, gingival hyperplasi.

Sjældne: Gastritis.

Lever og galdegange:

Ualmindelig: Pancreatitis

Sjældne: Forhøjede levertal, jaundice, hepatitis.

Hud og subkutant væv:

Meget almindelige: Ankelhævelser.

Almindelige: Ansigtsrødmen med varmfølelse, specielt i starten af behandlingen.

Ualmindelige: Exantem, pruritus, urticaria, alopecia,

Meget sjældne: Angioødem

Isolerede tilfælde af allergiske reaktioner inkluderende pruritus, hududslag, angioødem, erythema exsudativum multiforme, exfoliativ dermatit, Steven Johnson syndrom og Quinkes ødem er rapporteret.

Muskuloskeletale system, bindevæv og benvæv:

Almindelige: Muskelkramper.

Ualmindelige: Rygsmerter, myalgi og arthralgi.

Nyrer og urinveje:

Ualmindelige: Øget vandladningsfrekvens.

Reproduktionsorgan og brystkirtler:

Ualmindelig: Impotens.

Generelle og af administrationsvejen betingede:

Ualmindelige: Øgning eller mindskning af vægt.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering med amlodipin er begrænset. Ved overdosering af amlodipin kan forventes at medføre perifer vasodilation med udtalt hypotension. Kredsløbunderstøttende behandling kan være nødvendig. Hjerter og åndedrætsaktivitet bør kontrolleres omhyggeligt. Ved hypotension forårsaget af kardiogen shock og arteriel dilatation, kan en infusion med calcium glukonate være nyttig. Da amlodipin i høj grad bindes til serumproteiner kan dialyse ikke forventes at være til stor nytte.

Maveskylning og administrering af aktivt kul kan i visse tilfælde hjælpe.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dihydropyridinderivat, ATC-kode: C08C A01

Den aktive virkestof i Amlodipin Wörwag tabletter, amlodipin et dihydropyridin derivat, er et chiralt stof, sammensat af et racemat. Amlodipin er en calciumantagonist, der hæmmer den transmembrane influx af calciumioner gennem de potentielt afhængige L-type kanaler ind i hjertet og den glatte muskulatur. Amlodipin modvirker hypertension ved en direkte afslappende virkning på arteriernes glatte muskulatur. Dyreforsøg har vist at amlodipin er relativt karselektiv med en signifikant mindre virkning på hjertemuskulaturen end på den glatte muskulatur i karene. Amlodipin påvirker ikke AV-overledningen og har ingen negativ inotrop effekt. Amlodipin reducerer nyrenes vaskulære modstand og forøger det renale plasmaflow. Amlodipin kan anvendes til patienter med bestående kompenseret hjerteinsufficiens. Kontrollerede studier af de hæmodynamiske virkninger og arbejdskapaciteten hos patienter med hjerteinsufficiens klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke medfører klinisk forværring med hensyn til arbejdskapacitet, uddrivningsfraktion fra venstre ventrikel og klinisk symptomatologi.

Ingen metabolisk virkning, f. eks. på plasmalipider eller glucosemetabolisme blev iagttaget under behandling med amlodipin.

Antihypertensiv virkning: Den antihypertensive virkning af amlodipin opnås gennem den direkte afslappende virkning på arteriernes glatte muskulatur. En enkelt daglig dosis giver et fald i blodtrykket, der varer i 24 timer. Den antihypertensive virkning følger de normale daglige forandringer i blodtrykket med meget små ændringer i løbet af en 24-timers-periode. For at opnå den

maksimal virkning kræves mindst 4 ugers behandling. Amlodipin er virksom i liggende, siddende og stående stilling og under bevægelse.

Da den farmakologiske virkning af amlodipin indtræder langsomt, fremkalder det ikke akut hypotension eller reflektorisk takykardi. Behandling med amlodipin virker reversibelt på hypertrofi af venstre ventrikel. De hæmodynamiske virkninger af amlodipin forbliver uforandret under langtidsbehandling. Der foreligger ingen langtidsstudier med hensyn til mortalitet eller morbiditet.

Amlodipin Wörwag tabletter kan anvendes i kombination med betablokkere, saluretika, ACE-hæmmere eller som monoterapi.

Anti-angina-pectorisvirkning: Amlodipin dilaterer de perifere arterioler ved at nedsætte den totale perifere modstand (afterload). Da hjerterytmen ikke påvirkes, fører en reduktion af hjertets slagvolumen til en reduktion i myokardiets iltbehov og energiforbrug.

Amlodipin dilaterer sandsynligvis koronarkar både i det iskæmiske og i normalt iltede områder. Denne dilatation forhøjer myokardiets iltforsyning hos patienter med kramper i koronarkar (Prinzmetal's eller variant angina).

Hos patienter med en stabil angina pectoris forhøjer en daglig dosis amlodipin den totale arbejdskapacitet, tiden til angina indtræder og tiden til en 1 mm ST segmentdæmpning. Yderligere reduceres hyppigheden af angina-pectoris anfald og anvendelsen af nitroglycerin.

Ved angina-pectoris er der en effektiv virkningsvarighed mindst 24 timer.

Amlodipin Wörwag tabletter kan anvendes i kombination med betablokkere, nitrater eller som monoterapi ved angina pectoris.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) af patienter med hjerteinsufficiens i NYHA-klass III-IV som behandles med digoxin, diuretika og ACE-hæmmere påviste at amlodipin ikke medfører øget mortalitetsrisiko, eller kombineret mortalitets- og morbiditetsrisiko ved hjerteinsufficiens. Et opfølgingsstudie (PRAISE 2) viste at amlodipin ikke påvirkede den totale eller kardiovaskulære mortalitet uden iskæmisk oprindelse hos hjerteinsufficienspatienter i klasse III-IV. I studiet blev amlodipinbehandlingen associeret med en øgning af lungeødem, selvom dette ikke kunne relateres til en øgning af symptomerne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Biotilgængeligheden er 64-80%. Biotilgængeligheden påvirkes ikke ved samtidig fødeindtagelse. Maksimal plasmakoncentration opnås inden for 6-12 timer ved anbefalede doser. Fordelingsvolumen er ca. 21 l/kg. Plasmaproteinbindingen er høj (98%).

Biotransformation og elimination

Plasmahalveringstiden varierer mellem 30 og 50 timer og steady-state koncentrationen nås efter 7-8 dage. Kun mindre afvigelser mellem maksimale og lave værdier i plasmakoncentrationen blev iagttaget. Plasmaclearance er 7 ml/min/kg. Amlodipin bliver næsten fuldstændig metaboliseret i leveren til udelukkende inaktive metabolitter, hvoraf 60% udskilles med urinen. Ca. 10% af lægemiddelstoffet udskilles uændret med urinen.

Patienter med nedsat leverfunktion

Amlodipins halveringstid er forlænget hos patienter med nedsat af leverfunktion. Se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter

Forandringer i plasmakoncentrationen af amlodipin er ikke relateret til graden af nedsat nyrefunktion. Amlodipin forventes ikke at være dialyserbar på grund af den høje plasmaproteinbinding. Ældre

patienter kan anvende den normale dosering selvom clearance af amlodipin er lidt lavere hos ældre. Plasmahalveringstiden og AUC, hos patienter med hjerteinsufficiens, var som forventet forhøjet i den undersøgte aldersgruppe.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske studier på dyr viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentoksicitet, karcinogenicitet og studier med gentagen dosistoksicitet. Skadelige virkninger blev iagttaget i reproduktive toksicitetstudier med dyr. Virkninger hos rotter (forlænget graviditet og vanskelig fødsel) viste ingen tegn på en direkte teratogen virkning, men indikerer sekundære konsekvenser af den farmakodynamiske virkning. Signifikansen af disse virkninger for mennesker kendes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactose monohydrate
Povidon k 30
Povidon k 90
Mikrokrystallinsk cellulose
Krospovidone
Natriumstearylfumarat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C

6.5 Emballage (art og indhold)

Tabletter 5 mg: blisterpakning af aluminium/aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 300 tabletter, 50 x 1 tabletter (enkelt dosis).

Tabletter 10 mg: blisterpakning af aluminium/aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 300 tabletter, 50 x 1 tabletter (enkelt dosis).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering <samt bortskaffelse>

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Wörwag GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Germany

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 19449
10 mg: 19450

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

2003-05-23

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN