



London, 27 april 2004
EMA/CPMP/3122/04

**KOMMITTÉN FÖR FARMACEUTISKA SPECIALITETER (CPMP)
YTTRANDE EFTER ETT HÄNSKJUTNINGSFÖRFARANDE ENLIGT ARTIKEL 29**

Pidolma

Internationellt generiskt namn (INN): **Amlodipin**

BAKGRUNDSINFORMATION

Amlodipin är indicerat för användning vid hypertoni och stabil angina pectoris.

Den sökande lämnade in en ansökan om ömsesidigt erkännande för amlodipin maleat på grundval av det godkännande för försäljning som beviljades av Sverige den 21 februari 2003. Ansökningen lämnades in till Tyskland som berörd medlemsstat. Ärendet var en förkortad ansökan enligt artikel 10.1 a iii i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse, en så kallad "generisk ansökan". Förfarandet för ömsesidigt erkännande inleddes den 18 juni 2003.

Den 16 september 2003 hänsköt Tyskland ett ärende till EMEA enligt artikel 29 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse. Tysklands hänskjutning gällde i huvudsak oförenligheten mellan laktos som hjälpämne i den valda formuleringen och det aktiva innehållsämnet, samt att orenheter i det aktiva innehållsämnet ledde till orenheter i slutprodukten som kunde undvikas.

Hänskjutningsförfarandet inleddes den 25 september 2003. Den rapportör och medrapportör som utsågs var Dr J.L. Robert respektive Dr F. Lekkerkerker. Skriftliga förklaringar lämnades av innehavaren av godkännandet för försäljning den 14 oktober 2003.

Under mötet i januari 2004 ansåg CPMP mot bakgrund av de övergripande data som lämnats in och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén, att produktens utveckling och närvaron av orenheter som kunde undvikas visserligen gett upphov till betydande kvalitetsproblem, men att det trots detta inte föreföll finnas några säkerhetsproblem på grund av produktens orenhetsprofil, en uppfattning som byggde på företagets toxikologiska studier. Fördelarna med produkten är fortfarande större än riskerna, och detta förhållande är oförändrat vid skiljedomsförfarandets slut. Ett positivt yttrande antogs den 20 januari 2004. Vid tidpunkten för CPMP:s yttrande kvarstod ett antal mindre viktiga kvalitetsfrågor som inte har någon betydelse för produktens nytta/riskförhållande. Därför rekommenderar CPMP att dessa skall hanteras som villkor och inte utgöra hinder för ett positivt yttrande. Eftersom produktresumén inte var omtvistad och inga ändringar föreslogs som en följd av skiljedomprocessen är referensmedlemsstatens senast godkända produktresumé oförändrad.

Listan över berörda produktnamn finns i bilaga I. De vetenskapliga diskussionerna finns i bilaga II och produktresumén i bilaga III.

Europeiska kommissionen förvandlade det slutliga yttrandet till ett beslut den 27 april 2004.

* **Noter:** Uppgifterna i dokumentet och bilagorna speglar enbart CPMP:s yttrande av den 20 januari 2004. Medlemsstaternas behöriga myndigheter kommer att granska produkten regelbundet.

BILAGA I

FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR, ADMINISTRERINGSSÄTT, SÖKANDE, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Sverige	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankrike		Pidolma	5 mg	Tablett	Oral användning
Sverige	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankrike		Pidolma	10 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankrike	Pidolma	5 mg	Tablett	Oral användning
Tyskland		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankrike	Pidolma	10 mg	Tablett	Oral användning

BILAGA II
EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV AMLODIPINMALEAT TABLETTER (se Bilaga I)

Sökanden lämnade in en ansökan om ömsesidigt erkännande av amlodipinmaleat baserad på det godkännande för försäljning som beviljats av Sverige. Ansökan inlämnades till Tyskland såsom berörd medlemsstat. Akten inlämnades som en förkortad ansökan i enlighet med artikel 10.1 a iii i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, en så kallad "generisk ansökan".

Den 16 september 2003 hänsköt Tyskland ett ärende till EMEA enligt artikel 29 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse. I sin anmälan framförde BfArM att godkännandet av dessa läkemedel kan medföra en risk för folkhälsan på grund av att oförenligheten mellan den laktos, som ingår som hjälpämne i den valda formuleringen, och den aktiva substansen, samt föroreningar i den aktiva substansen i sig, kan leda till föroreningar i slutprodukten som skulle vara möjliga att undvika. De två förutsebara föroreningarna betecknas med namnen:

1. amlodipin-maleinsyra-addukt/addukt av Michael-typ;
2. amlodipin-laktos-addukt/Maillardprodukt.

På grundval av det av Tyskland yrkade hänskjutandet kan de frågor som måste övervägas sammanfattas enligt följande.

1. Motivering för väsentlig likhet

Även om denna produkt innehåller ett annat salt än innovatorn, har det visats prekliniskt att det ej föreligger någon förändring av säkerhetsprofilen hos slutprodukten, jämfört med innovatorn, som skulle kunna uppkomma genom användning av ett annat salt eller genom förekomst av föroreningar/nedbrytningsprodukter. Produkten kan därför anses ha samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning som innovatorn vad gäller aktiv beståndsdel, samma farmaceutiska form som innovatorn och är även bioekvivalent med innovatorn, och mot bakgrund av den vetenskapliga kunskapen skiljer sig produkten ej signifikant från innovatorn vad gäller effekt och säkerhet. Därför har väsentlig likhet visats föreligga.

2. Läkemedelsproduktens ändamålsenlighet

Kvaliteten hos ett läkemedel grundläggs redan under de farmaceutiska utvecklingsstudierna, och en uppgift för den farmaceutiska utvecklingen är att identifiera de parametrar som kan påverka medlets kvalitet (renhet). En adekvat farmaceutisk utveckling och genomförandet av kompatibilitetsstudier för den aktiva substansen och hjälpämnena skulle på ett mycket tidigt stadium ha identifierat förekomsten av de två nämnda förutsebara föroreningarna, och därmed skulle man ha kunnat välja en annan strategi för att undvika denna förekomst.

Utvecklingen och den kvalitet för dessa produkter som den lett fram till har ej optimerats på normalt sätt och är inte på aktuell teknisk nivå. Emellertid har företaget specificerat nivån i slutprodukten för båda de förutsebara föroreningarna och de specificerade kriterierna för godkännande har definierats genom inlämnandet av kompletterande toxikologiska data i enlighet med ICH:s vägledning (Note for guidance) för föroreningar i nya läkemedel.

3. Motivering för läkemedelssubstansen och laktos

Motiveringen att laktos var det enda fyllnadsmedel som kunde användas för denna kombination av formulering och tillverkningsprocess kan ifrågasättas, och det på patentskäl grundade användandet av maleatsaltet räcker inte som enda motivering. Kombinationen av den valda formuleringen och tillverkningsprocessen är varken optimal eller på aktuell teknisk nivå ("state of the art") och kunde ha förbättrats för att undvika förekomst av de två förutsebara föroreningarna.

4. Motivering för långsiktig användning av läkemedelsprodukten

Företaget har specificerat båda de förutsebara föroreningarna enligt ICH:s riktlinje Q3B, vilken ligger helt i linje med de nuvarande regulatoriska bestämmelserna för läkemedelsprodukter för långtidsanvändning.

Toxicitetsstudierna visade inga skadliga effekter av föroreningarna och de föreslagna gränsvärdena i hållbarhetsspecifikationen för slutprodukten anses vara acceptabla.

Sammanfattning:

Även om utvecklingen av läkemedlet och förekomsten av föroreningar som skulle kunna undvikas har väckt viktiga frågor om kvalitet, verkar företagets toxikologistudier inte visa på några säkerhetsproblem på grund av läkemedlets föroreningsprofil. Därför är nytta/risk-förhållandet för detta läkemedel fortfarande gynnsamt och förblir oförändrat efter skiljedomsförfarandet.

Eftersom invändningarna och frågorna helt och hållet rörde farmaceutiska kvalitetsfrågor utan någon inverkan på produktresumén, ansågs det ej nödvändigt att ändra lydelsen i den senaste produktresumén enligt förslaget från dag 90 i förfarandet för ömsesidigt erkännande. Denna ”dag 90”-produktresumé har därför antagits såsom bilaga III till CPMP:s yttrande.

Med beaktande av följande:

- Utvärderingsrapporten enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande från referensmedlemsstaten
- De frågor som skiljedomsförfarandet avsåg
- De skriftliga svar som tillhandahållits
- Utvärderingsrapporten för dessa svar från rapportören/medrapportören
- Kommentarer från CPMP-medlemmar
- Rapporten från CPMP/CVMP/QWP

drog CPMP slutsatsen att de invändningar som framförts av Tyskland har bemötts genom de skriftliga svar som tillhandahållits under skiljedomsförfarandet och ej bör förhindra utfärdande av godkännande för försäljning i den berörda medlemsstaten.

Vid tidpunkten för CPMP:s yttrande kvarstod ett problem rörande kvaliteten som inte hade någon betydelse för nytta/risk-balansen för läkemedlet. CPMP rekommenderade därför att detta skulle behandlas som villkor och ej utgöra något hinder för ett positivt yttrande.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 29 för amlodipinmaleat och besläktade namn. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrar. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pidolma 5 mg tabletter
Pidolma 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pidolma 5 mg tablett: Varje tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinmaleat)
Pidolma 10 mg tablett: Varje tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinmaleat).

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Pidolma 5 mg tabletterna är vita, runda och bikonvexa, diameter ca 9 mm och höjd ca 4,4 mm.

Pidolma 10 mg tabletterna är vita, runda och bikonvexa med brytskåra på båda sidorna, diameter ca 9 mm och höjd ca 4,4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Arteriell hypertoni.
Stabil angina pectoris.

4.2 Dosering och administreringssätt

För oralt bruk. Tabletterna bör tas tillsammans med ett glas vätska före eller mellan måltider.

Hypertoni och angina pectoris: Behandlingen bör anpassas individuellt. Initialdos och vanlig underhållsdos är 5 mg en gång dagligen. Om önskad terapeutisk effekt inte uppnåtts inom 2-4 veckor, kan dosen ökas till maximalt 10 mg dagligen givet som engångsdos. Om tillfredsställande terapisvar ej uppnåtts inom minst 4 veckor rekommenderas att tilläggsterapi eller terapiändring övervägs. Dosjustering kan bli nödvändig om annat antihypertensivt läkemedel administreras samtidigt.

Äldre

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Doshöjningar bör emellertid utföras med försiktighet.

Barn

Bör ej ges till barn då tillräcklig erfarenhet saknas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör en reducerad dos användas. Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått och 5.2 Farmakokinetiska uppgifter.

Nedsatt njurfunktion

Normal dosering rekommenderas.

4.3 Kontraindikationer

Pidolma tabletter är kontraindicerade till patienter med:

- överkänslighet mot amlodipin, andra dihydropyridiner eller något av hjälpämnen.
- svår hypotension
- chock
- hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt (under de första 28 dagarna)
- obstruktion av utflöde från vänster kammare (t ex höggradig aortastenosis)
- instabil angina pectoris

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Obehandlad hjärtsvikt.

Liten hjärtreserv.

Bör ej ges till barn då tillräcklig erfarenhet saknas.

Nedsatt leverfunktion (se 5.2 Farmakokinetiska uppgifter).

På grund av begränsad erfarenhet bör Pidolma tabletter användas med försiktighet till patienter med svår njurinsufficiens som dialysbehandlas.

Patienter med sällsynt hereditär galaktosintolerans, Lapp laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Pidolma tabletter kan potentiella effekten av andra antihypertensiva läkemedel såsom beta-blockerare, ACE-hämmare, α_1 -blockerare och diuretika. Hos patienter med ökad risk (t ex efter en hjärtinfarkt) kan kombination av kalcium-blockerare och beta-blockerare leda till hjärtsvikt, hypotension och till (ny) hjärtinfarkt hos patienter

En studie av äldre patienter har visat att diltiazem hämmar metabolismen av amlodipin, sannolikt via CYP3A4, varvid plasmakoncentrationen ökar med ca 50% och effekten av amlodipin förstärks. Det kan inte uteslutas att starka hämmare av CYP3A4 (tex ketokonazol, itraconazol, ritonavir) ökar amlodipins plasmakoncentration i större utsträckning än diltiazem. Amlodipin bör användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4 hämmare.

Det finns ingen information om påverkan av CYP3A4 inducerare (tex rifampicin, Johannesört) på amlodipin. Samtidig administrering kan leda till minskad plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin bör användas med försiktighet tillsammans med inducerare av CYP3A4.

Vid samtidigt administrering av 240 ml grapefruktjuice och 10 mg amlodipin sågs inga signifikanta effekter på amlodipins farmakokinetiska egenskaper.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från användning av amlodipin till gravida kvinnor saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet vid höga doser (se 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Amlodipin ska inte användas under graviditet om inte de terapeutiska fördelarna klart överväger de potentiella riskerna med behandlingen.

Det är inte känt om amlodipin passerar över i modersmjölk. Liknande kalciumkanalblockare av dihydropyridin-typ passerar över i bröstmjolk. Det finns ingen erfarenhet vilken risk detta utgör för barnet. Som en försiktighetsåtgärd bör därför amning ej ske under behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos patienter som lider av yrsel, huvudvärk, trötthet och illamående kan reaktionsförmågan vara försämrade.

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga:	>1/10
Vanliga:	>1/100 och <1/10
Mindre vanliga:	>1/1000 och <1/100
Sällsynta:	>1/10 000 och <1/1000
Mycket sällsynta:	<1/10 000 inklusive enstaka fall

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga: Leukopeni, trombocytopeni.

Endokrina systemet:

Mindre vanliga: Gynekomasti.

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynta: Hyperglukemi.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Huvudvärk (speciellt i början av behandlingen), trötthet, yrsel, asteni.

Mindre vanliga: Sjukdomskänsla, perifer neuropati, muntorrhet, parestesier, ökad svettning.

Mycket sällsynta: Tremor.

Ögon:

Mindre vanliga: Synstörningar.

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: Sömnrubbing, irritabilitet, nedstämdhet.

Sällsynta: Förvirring, humörsvägningar inklusive ångest.

Hjärtat:

Vanliga: Palpitationer.

Mindre vanliga: Synkope, takykardi, bröstsmärtor.

Försämring av angina pectoris kan uppstå i början av behandlingen. Enstaka fall av järtinfarkt och arytmier (inklusive extrasystole, takykardi och förmaksarytmi) och bröstsmärtor har rapporterats hos patienter med kranskärslsjukdom, men ett samband med amlodipin har inte med säkerhet kunna fastställas.

Blodkär:

Mindre vanliga: Hypotension, vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: Dyspné.

Mindre vanliga: Hosta.

Mag-tarmkanalen:

Vanliga: Illamående, dyspepsi, magknip.

Mindre vanliga: Kräkningar, diarré, obstipation, gingival hyperplasi.

Mycket sällsynta: Gastrit.

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga: Pankreatit.

Mycket sällsynta: Förhöjda leverenzymmer, gulsot, hepatit.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket vanliga: Ankelsvullnad.

Vanliga: Ansiktsrodnad med värmekänsla, speciellt i början av behandlingen.

Mindre vanliga: Exantem, klåda, urtikaria, alopeci.
Mycket sällsynta: Angioödem. Enstaka fall av allergiska reaktioner inklusive klåda, utslag, angioödem, erythema exsudativum multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och Quinckes ödem har rapporterats.

Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad:

Vanliga: Muskelkramper.

Mindre vanliga: Ryggont, myalgi och artralgi.

Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: Ökad vattenkastningsfrekvens.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: Impotens.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: Viktökning eller viktnedgång.

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering av amlodipin är begränsad. Man kan förvänta sig att amlodipin vid överdosering orsakar perifer vasodilatation med markant hypotoni. Cirkulatoriskt stöd kan erfordras. Hjärtverksamhet och andning bör övervakas noga. Vid hypotension p.g.a. kardiogen chock och arteriell vasodilatation kan intravenöst kalciumglubionat vara till hjälp. Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet förväntas inte dialys vara av värde.

Magsköljning och administrering av aktivt kol kan i vissa fall vara värdefullt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dihydropyridinderivat, ATC-kod: C08C A01

Den verksamma substansen i Pidolma tabletter, dihydropyridinderivatet amlodipin, är en kiral substans som består av ett racemat. Amlodipin är en kalciumantagonist som hämmar det transmembrana flödet av Ca-joner genom de spänningsberoende L-typ kanalerna in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipin har effekt vid hypertension genom direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen i de arteriella blodkärlen. Djurstudier har visat att amlodipin är relativt kärlektiskt med betydligt mindre effekt på hjärtmuskulatur än glatt muskulatur i blodkärl. Amlodipin försämrar inte AV-överledningen och ger ingen negativ inotrop effekt. Amlodipin minskar det renala kärilotståndet och ökar det renala plasmaflödet.

Amlodipin kan ges till patienter som samtidigt har kompenserad hjärtsvikt. Kontrollerade studier avseende hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt klass II-IV har visat att amlodipin inte ledde till någon klinisk försämring avseende arbetsförmåga, ejektionsfraktion eller kliniska symtom.

Metaboliska effekter på t ex plasmalipider och glukosmetabolismen har ej iakttagits vid behandling med amlodipin.

Antihypertensiv effekt: Amlodipin har effekt vid hypertension genom direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen i de arteriella blodkärlen. Dosering en gång dagligen ger en sänkning av blodtrycket under hela dygnet. Den antihypertensiva effekten följer den normala dygnsvariationen av blodtrycket med mycket små ändringar under dygnet. Minst 4 veckors behandling erfordras för att

erhålla maximal effekt. Amlodipin är effektivt i liggande, sittande och stående ställning liksom vid arbete.

Då amlodipin har en långsamt insättande farmakologisk effekt orsakar det ej akut hypotension eller reflex takyardi. Behandling med amlodipin ger regress av vänsterkammarhypertrofi. De hemodynamiska effekterna av amlodipin kvarstår oförändrade vid långtidsbehandling. Långtidsstudier med avseende på mortalitet och morbiditet saknas.

Pidolma tabletter kan användas i kombination med betablockerande medel, saluretika, ACE-hämmare eller som monoterapi.

Antianginös effekt: Amlodipin dilaterar perifera arterioler och reducerar därmed totala perifera resistensen (afterload). Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför avlastningen av hjärtat att myokardiets syre- och energibehov minskas.

Amlodipin dilaterar troligen koronarkärlen, både i ischemiska och normalt syresatta områden. Denna dilatation ökar myokardiets syretillförsel hos patienter med spasm i koronarkärlen (Prinzmetals eller variantangina).

Hos patienter med stabil angina pectoris ger amlodipin en gång dagligen en ökning av total arbetsförmåga, tid till angina och tid till 1 mm ST sänkning. Dessutom minskar frekvensen av angina-attacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Effektdurationen vid angina pectoris är minst 24 timmar.

Pidolma tabletter kan användas i kombination med beta-blockerare, nitrater eller i monoterapi vid angina pectoris.

I en placebo-kontrollerad studie (PRAISE) studerades hjärtsviktpatienter i NYHA-klass III-IV som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare. Studien visade att amlodipin inte orsakar ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets- och morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

En uppföljningsstudie (PRAISE 2) visade att amlodipin inte påverkade den totala eller kardiovaskulära mortaliteten utan ischemiskt ursprung hos hjärtsviktpatienter i klass III-IV. I studien associerades amlodipinbehandling med ökning av lungödem även om detta inte kunde relateras till en symtomökning.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

Biotillgängligheten ligger mellan 64-80%. Biotillgängligheten påverkas ej av samtidigt födointag. Maximal plasmakoncentration uppnås, med rekommenderade doser, inom 6-12 timmar. Distributionsvolymen uppgår till ca 21 l/kg. Plasmaproteinbindningen är hög (98%).

Biotransformation och elimination

Halveringstiden i plasma varierar mellan 35-50 timmar och steady-state koncentrationen uppnås efter 7-8 dagar. Endast små variationer mellan topp- och dalvärden av plasmakoncentrationen erhålls. Plasmaclearance är 7 ml/min/kg. Amlodipin metaboliseras så gott som fullständigt i levern till enbart inaktiva metaboliter, som till 60% utsöndras via urinen. Ca 10% av modersubstansen utsöndras i ometaboliserad form via urinen.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Amlodipins halveringstid är förlängd hos patienter med nedsatt leverfunktion, se punkt 4.4 varningar och försiktighetsmått.

Patienter med nedsatt njurfunktion och äldre patienter:

Ändringar i plasmakoncentration av amlodipin är inte korrelerade till grad av nedsatt njurfunktion. Amlodipin förväntas inte vara dialyserbart på grund av den höga plasmaproteinbindningsgraden. Till äldre patienter kan normaldosering användas även om amlodipinclearance hos äldre är något lägre. Halveringstid och AUC hos patienter med hjärtsvikt var som väntat ökad för åldersgruppen som undersöktes.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska djurstudier visar inga särskilda risker för människa avseende säkerhetsfarmakologi, studier med upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet. Skadliga effekter sågs i reproduktionstoxikologiska djurstudier. Effekterna på råttor (förlängd dräktighetsperiod och försvårad förlösning) anses ej indikera en direkt teratogen potential utan vara en konsekvens av farmakodynamiska effekter. Betydelsen av dessa effekter för människa är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Povidon k 30
Povidon k 90
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Natriumstearyl fumarat.

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 5 mg: Blisterförpackningar av aluminium/aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1 tabletter (endos), 100 x 1 tabletter (endos).

Tabletter 10 mg: Blisterförpackningar av aluminium/aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1 tabletter (endos), 100 x 1 tabletter (endos).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires DELBERT
56, quai Alphonse Le Gallo
92100 Boulogne Billancourt
France

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 18044
10 mg: 18045

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-02-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN