

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipin Sandoz 5 mg tabletter
Amlodipin Sandoz 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Amlodipin Sandoz 5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som besilat)

Amlodipin Sandoz 10 mg tabletter
Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som besilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

5 mg tabletter:

Hvite eller nesten hvite, avlange tabletter med skåret kant, delestrek på den ene siden og med «5» preget på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

10 mg tabletter:

Hvite eller nesten hvite, avlange tabletter med skåret kant, delestrek på den ene siden og med «10» preget på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon.
Kronisk stabil angina pectoris.
Vasospastisk (Prinzmetals) angina.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

For både hypertensjon og angina pectoris er startdosen 5 mg én gang daglig, som kan økes til en maksimumsdose på 10 mg, avhengig av den individuelle pasients respons. Hos hypertensive pasienter har amlodipin blitt brukt i kombinasjon med et tiazid-diuretikum, en alfa-blokker, en beta-blokker eller en hemmer av angiotensin-konverterende enzym. Ved angina kan amlodipin brukes som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler mot angina hos pasienter med angina som er refraktær overfor nitrater og/eller adekvate doser av betablokkere.

Det er ikke nødvendig å justere dosen av amlodipin ved samtidig administrering av tiazid-diuretika, beta-blokkere og hemmere av angiotensin-konverterende enzym.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom fra 6–17 år med hypertensjon

Anbefalt oral dose for behandling av hypertensjon hos barn mellom 6–17 år, er 2,5 mg én gang daglig som startdose. Dosen kan opptitreres til 5 mg én gang daglig hvis blodtrykksmålet ikke oppnås etter 4 uker. Doser over 5 mg daglig har ikke blitt studert hos barn (se pkt. 5.1 og 5.2).

Barn under 6 år

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Spesielle populasjoner

Eldre

Når amlodipin blir brukt i samme doser hos eldre og yngre pasienter, blir det like godt tolerert i begge grupper. Vanlige doseregimer er anbefalt for eldre, men doseøkning må utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Endringer i plasmakonsentrasjoner av amlodipin samsvarer ikke med graden av nedsatt nyrefunksjon, og vanlig dosering er derfor anbefalt. Amlodipin er ikke dialyserbart.

Nedsatt leverfunksjon

Doseringsanbefalinger er ikke fastslått for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosen må derfor fastsettes med forsiktighet, og startdosen bør være i nedre del av doseringsområdet (se pkt. 4.4 og 5.2). Farmakokinetikken til amlodipin er ikke studert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Behandling med amlodipin bør igangsettes med laveste dose og titreres langsomt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte.

Tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Amlodipin er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor dihydropyridinderivater, amlodipin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- alvorlig hypotensjon
- sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- outflow-obstruksjon i venstre ventrikel (f.eks. aortastenose av høy grad)
- hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke kjent.

Pasienter med hjertesvikt:

Pasienter med hjertesvikt må behandles med forsiktighet. I en placebokontrollert langtidsstudie med pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III og IV) var den rapporterte forekomsten av lungeødem høyere i den amlodipinbehandlede gruppen enn i placebogruppen (se pkt. 5.1). Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, må brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, siden de kan ha økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden til amlodipin er forlenget og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og doseanbefaling er ikke etablert. Behandling med amlodipin bør derfor igangsettes med en dose i nedre del av doseringsområdet, og det må utøves forsiktighet ved både igangsetting av behandling og

ved doseøkning. Det kan være nødvendig med langsom dosetitrering og nøye overvåking hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Hos eldre må det utvises forsiktighet ved doseøkning (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Amlodipin Sandoz kan brukes hos slike pasienter i normale doser. Endringer i plasmakonsentrasjoner av amlodipin samsvarer ikke med graden av nedsatt nyrefunksjon. Amlodipin er ikke dialyserbart.

Amlodipin Sandoz inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på amlodipin

CYP3A4-hemmere:

Samtidig bruk av amlodipin og sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, antifungale azoler, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil og diltiazem) kan medføre signifikant økt eksponering for amlodipin noe som gir en økt risiko for hypotensjon. Den kliniske konsekvens av disse farmakokinetiske variablene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk overvåking og dosejustering kan derfor være nødvendig.

CYP3A4-induktorer:

Ved samtidig administrering av kjente induktorer av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice er ikke anbefalt siden biotilgjengeligheten hos noen pasienter kan økes, og dette kan føre til økt blodtrykkssenkende effekt.

Dantrolen (infusjon): Hos dyr er fatalt ventrikkelflimmer og kardiovaskulær kollaps observert i forbindelse med hyperkinesi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risikoen for hyperkalemi, er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, som amlodipin, bør unngås hos pasienter som er følsomme for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andre legemidler

Den blodtrykkssenkende effekten til amlodipin kommer i tillegg til den blodtrykkssenkende effekten til legemidler med antihypertensive egenskaper.

Takrolimus: Det er risiko for økte blodnivåer av takrolimus når det administreres samtidig med amlodipin, men den farmakokinetiske mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. For å unngå toksisitet med takrolimus ved administrasjon av amlodipin til en pasient, er det nødvendig med overvåking av blodnivåer av takrolimus og dosejusteringer av takrolimus, hvis nødvendig.

Mekanistisk mål for rapamycin (mTOR)-hemmere: mTOR-hemmere, som for eksempel sirolimus, temsirolimus og everolimus er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svak CYP3A-hemmer. Ved samtidig bruk av mTOR-hemmere kan amlodipin øke eksponeringen av mTOR-hemmere.

Ciklosporin: Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier med ciklosporin og amlodipin på friske frivillige eller andre populasjoner med unntak av nyretransplantasjonspasienter, der det ble observert variable nedre konsentrasjonsøkninger (gjennomsnittlig 0 % – 40 %) av ciklosporin. Overvåking av

ciklosporinnivået hos nyretransplantasjonspasienter som bruker amlodipin må vurderes, og ciklosporindosen bør reduseres etter behov

Simvastatin: Samtidig administrering av flere doser med 10 mg amlodipin og 80 mg simvastatin resulterte i 77 % økt eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Dosen av simvastatin til pasienter som behandles med amlodipin, skal begrenses til 20 mg daglig.

I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av amlodipin under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt.

I dyrestudier er reproduksjonstoksisitet observert ved høye doser (se pkt. 5.3).

Bruk ved graviditet anbefales kun når det ikke finnes tryggere alternativer, og når selve sykdommen utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet, er estimert med et interkvartilt område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin hos spedbarn er ukjent. Ammingen bør derfor opphøre, eller behandlingen med amlodipin bør avsluttes på grunnlag av en vurdering av barnets fordeler ved å bli ammet kontra kvinnens fordeler av amlodipinbehandlingen.

Fertilitet

Reversible biokjemiske endringer i hodet til sædceller er rapportert hos noen pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data for mulige effekter av amlodipin på fertilitet er utilstrekkelige. I en rottestudie ble det funnet negativ innvirkning på hanners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amlodipin kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Hvis pasienter som tar amlodipin, lider av svimmelhet, hodepine, fatigue eller kvalme, kan reaksjonsevnen svekkes. Det er anbefalt å utøve forsiktighet, spesielt i starten av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling er somnolens, svimmelhet, hodepine, palpitasjoner, rødming, abdominal smerte, kvalme, hovne ankler, ødem og fatigue.

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med amlodipin, og med følgende frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukocytopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Depresjon, endringer i sinnsstemning (inkludert angst), insomni
	Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Somnolens, svimmelhet, hodepine (spesielt i begynnelsen av behandlingen)
	Mindre vanlige	Tremor, dysgeusi, synkope, hypoestesi, parestesi
	Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
	Ikke kjent	Ekstrapyramidal lidelse
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser (bl.a. diplopi)
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresus
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Arytmi (inkludert bradykardi, ventrikkeltakykardi og atrieflimmer)
	Svært sjeldne	Hjerteinfarkt
Karsykdommer	Vanlige	Rødme
	Mindre vanlige	Hypotensjon
	Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné
	Mindre vanlige	Hoste, rinitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, kvalme, dyspepsi, endrede tarmforhold (inkludert diaré og forstoppelse)
	Mindre vanlige	Opppkast, tørr munn
	Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, økning av hepatiske enzymer*
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Alopeci, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose, pruritus, utslett, eksantem, urtikaria
	Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Steven Johnsons syndrom, Quinckes ødem, lysfølsomhet
	Ikke kjent	Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Opphovne ankler, muskelkramper
	Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, ryggsmarter

Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Miksjonssykdom, nokturni, økt vannlatingshyppighet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Impotens, gynecomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ødem
	Vanlige	Tretthet, asteni
	Mindre vanlige	Brystmerter, smerter, utilpasshet
Undersøkelser	Mindre vanlige	Vektøkning, vekttap

* vanligvis tegn på kolestase

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er lite erfaring med forsettlig overdosering hos mennesker.

Symptomer:

Tilgjengelige data tyder på at grov overdosering kan føre til betydelig perifer vasodilatasjon og muligens reflektorisk takykardi. Markert og trolig forlenget systemisk hypotensjon opp til og med sjokk med fatalt utfall har blitt rapportert.

Ikke-kardiogent lungeødem er i sjeldne tilfeller blitt rapportert som en konsekvens av overdosering av amlodipin, og kan opptre med en forsinket debut (24-48 timer etter inntak) og kreve ventilasjonsstøtte. Tidlige resuscitasjonstiltak (inkludert væskeoverbelastning) for å opprettholde perfusjon og hjertevolum kan være utløsende faktorer.

Håndtering:

Klinisk signifikant hypotensjon pga. amlodipinoverdose krever aktive kardiovaskulære tiltak, inkludert hyppig overvåking av hjerte- og respirasjonsfunksjon, heving av ekstremiteter samt kontroll av sirkulerende væskevolum og utskilt urinvolum.

Behandling med vasokonstriktor kan være gunstig for å gjenopprette vaskulær tonus og normalt blodtrykk, forutsatt at det ikke er kontraindisert. Intravenøs kalsiumglukonat kan være gunstig for å reversere effektene av kalsiumkanalblokkade.

Ventrikkelskylling kan være nyttig i enkelte tilfeller. Hos friske frivillige ble det vist at inntak av aktivt kull innen 2 timer etter inntak av 10 mg amlodipin reduserte absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Siden amlodipin har høy grad av proteinbinding, forventes ikke dialyse å ha noen stor effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumantagonister, selektive kalsiumantagonister med primært vaskulær virkning.

ATC-kode: C08 CA01

Amlodipin er en kalsiumioninfluks-hemmer fra dihydropyridingruppen (langsom kanal-blokker eller kalsiumion-antagonist) og hemmer innstrømning av kalsiumioner i glatt muskulatur i hjerte og blodkar.

Den antihypertensive mekanismen til amlodipin er grunnet i den direkte relaxerende effekt på vaskulær glatt muskulatur.

Den eksakte virkningsmekanismen for hvordan amlodipin lindrer angina er ikke fullstendig klarlagt; men amlodipin reduserer den totale iskemiske belastningen via to virkningsmekanismer:

1. Amlodipin dilaterer perifere arterioler og vil derfor redusere total perifer motstand (afterload) som hjertet arbeider mot. Siden hjerterefrekvensen forblir stabil, medfører avlastningen på hjertet en reduksjon av myokards energiforbruk og oksygenbehov.
2. Dilatasjon av hovedkoronararteriene og koronararteriolene, både i normale og iskemiske områder, er også trolig involvert i virkningsmekanismen til amlodipin. Denne dilatasjonen øker oksygenforsyningen til hjertemuskelen hos pasienter med koronar arteriespasme (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering en gang daglig klinisk signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk i hele 24-timersintervallet. På grunn av langsomt innsettende virkning er ikke akutt hypotensjon et problem ved administrering av amlodipin.

Hos pasienter med angina, vil dosering av amlodipin en gang daglig øke total arbeidstid, tid til innsettende angina og tid til 1 mm ST-segment depresjon, samt redusere både frekvensen av anginaanfall og forbruket av nitroglyserintabletter.

Amlodipin er ikke forbundet med noen negative metabolske effekter eller endringer i plasmalipider og er egnet for bruk hos pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med koronararteriesykdom (CAD)

Effekten av amlodipin ved forebygging av kliniske hendelser hos pasienter med koronararteriesykdom (CAD), er undersøkt i en uavhengig, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenter-studie med 1997 pasienter; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Av disse pasientene ble 663 behandlet med amlodipin 5-10 mg, 673 pasienter ble behandlet med enalapril 10-20 mg og 655 pasienter ble behandlet med placebo, i tillegg til standardbehandling med statiner, beta-blokkere, diuretika og acetylsalisylsyre i 2 år. De viktigste effektresultatene er oppgitt i Tabell 1. Resultatene viser at amlodipinbehandling var relatert til færre sykehusinnleggelser på grunn av angina og sjeldnere revaskularisering hos pasienter med CAD.

Tabell 1. Insidens av signifikant kliniske utfall i CAMELOT

Resultater	Kardiovaskulære hendelser, Ant. (%)			Amlodipin mot placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	HR (Hazard Ratio) (95% KI)	P-verdi
Primært endepunkt					
Kardiovaskulære hendelser	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Individuelle hendelser					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,003
Sykehusinnleggelse på grunn av angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Ikke-fatal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Slag eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

Kardiovaskulær død	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	0,69 (0,54-0,88)	0,27
Sykehusinnleggelse pga. CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Gjenoppliving etter hjertestans	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Debuterende perifer karsykdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Betegnelser: CHF, kongestiv hjertesvikt; KI, konfidensintervall; MI, myokardinfarkt; TIA, transient iskemisk anfall.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske studier og anstrengelsesbaserte, kontrollerte kliniske studier av pasienter med hjertesvikt av NYHA-klasse II–IV, har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt som anstrengelsestoleranse, ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikel og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert studie (PRAISE) utformet for å evaluere pasienter med hjertesvikt av NYHA-klasse III–IV som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke førte til økt risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet relatert til hjertesvikt.

I en langvarig, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE 2) av amlodipin hos pasienter med hjertesvikt av NYHA-klasse III og IV, som ikke hadde kliniske symptomer eller objektive funn som kunne indikere underliggende iskemisk sykdom, og som fikk stabile doser med ACE-hemmere, digitalis og diuretika, viste at amlodipin hadde ingen effekt på total eller kardiovaskulær mortalitet. Hos denne pasientgruppen ble amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem.

ALLHAT-studien (Behandling for å forebygge hjerteinfarkt)

Det ble utført en randomisert, dobbelblind, morbiditets/mortalitets-studie som ble kalt The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) for å sammenligne nyere legemidler: amlodipin 2,5-10 mg/d (kaliumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/d (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling, med tiazid-diuretika, klortalidon 12,5-25 mg/d ved lett til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 år og eldre ble randomisert og fulgt i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én ytterligere risikofaktor for CHD, deriblant: tidligere myokardinfarkt eller slag (>6 måneder før inkludering) eller dokumentert annen aterosklerotisk CVD (totalt 51,5 %), diabetes type 2 (36,1 %), HDL-C <35mg/dl (11,6 %), venstre ventrikel-hypertrofi diagnostert ved elektrokardiogram eller ekkokardiogram (20,9 %) eller var røyker ved inkludering (21,9 %).

Det primære endepunktet var enten fatal CHD eller ikke-fatal myokardinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell på primært endepunkt for amlodipin-basert behandling og klortalidon-basert behandling: RR 0,98, 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (komponent av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt som bestod av en kombinasjon av faktorer) signifikant høyere i amlodipin-gruppen enn i klortalidon-gruppen (10,2 % mot 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell på død uansett årsak for amlodipin-basert behandling og klortalidon-basert behandling: RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02) p=0,20.

Bruk hos barn (fra 6 år)

I en studie som involverte 268 barn mellom 6–17 år med hovedsakelig sekundær hypertensjon, viste en sammeligning av placebo med en 2,5 mg dose og en 5,0 mg dose med amlodipin at begge dosene reduserte det systoliske blodtrykket betraktelig mer enn placebo. Forskjellen mellom de to dosene var ikke statistisk signifikant.

Langtidseffektene av amlodipin på vekst, pubertet og generell utvikling har ikke blitt studert.

Langtidseffekten av amlodipinbehandling i barndommen når det gjelder reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i voksen alder, er ikke klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av terapeutiske doser, absorberes amlodipin godt og når maksimalt blodnivå 6-12 timer etter administrering. Absolutt biotilgjengelighet er estimert til mellom 64 og 80 %.

Biotilgjengeligheten til amlodipin blir ikke påvirket av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 21 l/kg. In vitro-studier har vist at omtrent 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon/eliminering

Den terminale elimineringshalveringstiden for plasma er omtrent 35-50 timer og er i overensstemmelse med administrering én gang daglig. Amlodipin metaboliseres i stor grad til inaktive metabolitter i leveren, og 10 % av moderforbindelsen og 60 % av metabolittene utskilles i urin.

Pediatrisk populasjon

Det har blitt foretatt en PK-populasjonsstudie av 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter fra 6–12 år og 28 pasienter fra 13–17 år) som mottok amlodipin i doser på mellom 1,25 og 20 mg enten én gang eller to ganger daglig. Hos barn mellom 6–12 år og hos ungdom mellom 13–17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/t hos gutter og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/t hos jenter. Det ble observert store variasjoner i eksponeringen mellom enkeltpersoner. Det foreligger begrensede data for barn under 6 år.

Eldre

Tiden til oppnåelse av maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er den samme for eldre som for yngre pasienter.

Clearance for amlodipin har en tendens til å bli redusert med påfølgende økning i AUC og halveringstid hos eldre pasienter. Økninger i AUC og halveringstid hos pasienter med kongestiv hjertesvikt var som forventet for den studerte pasientaldersgruppen (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig vedrørende administrering av amlodipin til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med leverinsuffisiens har redusert clearance av amlodipin, hvilket fører til lengre halveringstid og en økning av AUC på omtrent 40-60 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksikologi

Reproduksjonsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget fødsel og redusert overlevelse av avkom ved doser som var omtrent 50 ganger høyere enn anbefalt maksimaldose til mennesker, basert på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertilitet hos rotter som ble behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) i doser på opptil 10 mg/kg/dag (8 ganger anbefalt maksimaldose til mennesker på 10 mg, basert på mg/m²). I en annen rottestudie hvor hanner ble behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager med en dose tilsvarende human dose basert på mg/kg, ble det observert redusert plasmakonsentrasjon av follikkelstimulerende hormon og testosteron samt redusert spermetetthet og antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenese, mutagenese

Rotter og mus som fikk amlodipin i fóret i to år, i konsentrasjoner som skulle tilsvare daglige doseringsnivåer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Den høyeste dosen (mus fikk den anbefalte kliniske maksimaldosen på 10 mg/m², mens rotter fikk dobbelt så mye) var nær opptil maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

Mutagenitetsstudier avslørte ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

*Basert på en pasientvekt på 50 kg

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumstivelsesglykolat (type A)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blister: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
HDPE-boks: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i Alu/PVC blister eller i Alu/OPA/Alu/PVC blister i en eske eller pakket i en HDPE-boks med skrukork (sikkerhetsforsegling).

Pakningsstørrelser:

Blister (Alu/PVC)/Blister (Alu/OPA/Alu/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 og 120 tabletter
HDPE-boks: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

Amlodipin Sandoz 5 mg tabletter: 06-4159
Amlodipin Sandoz 10 mg tabletter: 06-4161

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.11.2006

Dato for siste fornyelse: 20.02.2011

10. OPPDATERINGSDATO

04.07.2022