

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipin Accord 5 mg tabletter
Amlodipin Accord 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Amlodipin Accord 5 mg tabletter

Hver tablett inneholder amlodipinbesilat tilsvarende 5 mg amlodipin.

Amlodipin Accord 10 mg tabletter

Hver tablett inneholder amlodipinbesilat tilsvarende 10 mg amlodipin.

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

5 mg: Hvite til gråhvite, ca. 6,6 mm runde, bikonvekse tabletter

10 mg: Hvite til gråhvite, ca. 8,5 mm runde, bikonvekse tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Kronisk stabil angina pectoris

Vasospastisk (Prinzmetals) angina

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Ved både hypertensjon og angina er normal startdose 5 mg én gang daglig, som kan økes til en maksimaldose på 10 mg avhengig av den enkelte pasientens respons.

Hos hypertensive pasienter brukes amlodipin i kombinasjon med et tiaziddiuretikum, alfablokker, betablokker eller en ACE-hemmer. Ved angina kan amlodipin brukes som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler til behandling av angina hos pasienter som er vanskelige å behandle med nitrater og/eller adekvate doser betablokkere.

Ingen dosejustering av Amlodipin Accord er nødvendig ved samtidig administrering av tiaziddiuretika, betablokkere og ACE-hemmere.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Amlodipin brukt ved lignende doser hos eldre eller unge pasienter er like godt tolerert. Normale doseregimer er anbefalt hos eldre, men doseøkninger skal utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Siden doseanbefalinger ikke har blitt fastslått hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, bør dosering velges med forsiktighet og startes i nedre del av doseringsområdet (se pkt. 4.4 og 5.2). Farmakokinetikken til amlodipin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Amlodipin skal initieres med den laveste dosen og titreres langsomt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Siden endringer av amlodipinkonsentrasjoner i plasma ikke samsvarer med grad av nedsatt nyrefunksjon, er normal dosering anbefalt. Amlodipin er ikke dialyserbart.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med hypertensjon fra 6 til 17 år

Anbefalt oral dose av antihypertensiva hos pediatriske pasienter fra 6 til 17 år er 2,5 mg én gang daglig som startdose, opptitrert til 5 mg én gang daglig hvis blodtrykksmålet ikke er oppnådd etter fire uker. Doser over 5 mg daglig er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Amlodipindoser på 2,5 mg er ikke mulig med dette legemidlet.

Barn under 6 år

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablett til oral administrasjon.

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 hypertensjon
- sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- obstruksjon i venstre ventrikkels utløpskanal (f.eks. høygradig aortastenose), hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise har ikke blitt fastslått.

Pasienter med hjertesvikt

Pasienter med hjertesvikt bør behandles med forsiktighet. I en langtids, placebokontrollert studie hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III og IV) var den rapporterte forekomsten av lungeødem høyere i amlodipingruppen enn i placebogruppen (se pkt. 5.1). Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, siden de kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden til amlodipin forlenges og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseringsanbefalinger har ikke blitt fastslått. Amlodipin skal derfor initieres i den nedre enden av doseringsområdet, og forsiktighet bør utvises, både ved behandlingsstart og doseøkning. Langsom dosetitrering og nøye overvåkning kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter

Hos eldre bør doseøkning utføres med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Amlodipin kan brukes hos slike pasienter ved normale doser. Endringer av amlodipinkonsentrasjoner i plasma samsvarer ikke med graden av nedsatt nyrefunksjon. Amlodipin er ikke dialyserbart.

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 med sterke eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azolantimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan resultere i en signifikant økning av amlodipineksponering, hvilket kan medføre økt risiko for hypotensjon. Den kliniske betydningen av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer markert hos eldre. Klinisk overvåkning og dosejustering kan være nødvendig.

CYP3A4-induktorer:

Ved samtidig administrasjon av kjente indukere 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-indusere (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Administrasjon av amlodipin sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice er ikke anbefalt, siden enkelte pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykkssenkende effekt.

Dantrolen (infusjon)

Hos dyr er letalt ventrikkelflimmer og kardiovaskulær kollaps observert i forbindelse med hyperkalemi etter administrasjon av verapamil og intravenøst dantrolen. Grunnet risikoen for hyperkalemi er det anbefalt å unngå samtidig administrasjon av kalsiumkanalblokkere som amlodipin hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi og ved behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andre legemidler

Blodtrykksenkende effekt av amlodipin kommer i tillegg til blodtrykksenkende effekt av andre legemidler med antihypertensive egenskaper.

Takrolimus

Det er en risiko for forhøyede takrolimusverdier i blodet ved samtidig administrasjon med amlodipin, men den farmakokinetiske mekanismen til denne interaksjonen er ikke fullstendig kartlagt. For å unngå toksisitet må takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes hos pasienter som bruker både amlodipin og takrolimus, og takrolimUSDosen bør justeres ved behov.

Mekanisk mål for Rapamycin (mTOR) hemmere

mTOR-hemmere som 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 studier av legemiddelinteraksjon med ciklosporin og amlodipin hos friske forsøkspersoner eller andre populasjoner med unntak av nyretransplanterte pasienter, der varierende økninger av bunnkonsentrasjon (gjennomsnitt 0–40 %) av ciklosporin ble observert. Det er viktig å overvåke ciklosporinnivået hos nyretransplanterte pasienter som får amlodipin, og ciklosporindosen bør reduseres ved behov.

Simvastatin

Samtidig administrasjon av flere doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin førte til en 77 % økning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin gitt alene. Dosen av simvastatin hos pasienter som får 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 til amlodipin ved graviditet hos mennesker har ikke blitt fastslått.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser (se pkt. 5.3).

Bruk under graviditet er kun anbefalt når det ikke finnes et tryggere alternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en høyere risiko for moren og fosteret.

Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk. 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 på spedbarn er ukjent. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om hvorvidt ammingen skal opphøre eller behandlingen med amlodipin skal avsluttes.

Fertilitet

Reversible biokjemiske endringer i spermiehodet er rapportert hos enkelte pasienter behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige vedrørende amlodipins mulige effekt på fertilitet. I en studie hos rotter ble det påvist en negativ effekt på fertilitet hos hanndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amlodipin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienter som tar amlodipin opplever svimmelhet, hodepine, fatigue eller kvalme, kan reaksjonsevnen bli nedsatt. Forsiktighet er anbefalt, spesielt i starten av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene rapportert hyppigst under behandlingen er somnolens, svimmelhet, hodepine, palpitasjoner, rødme, abdominalsmerter, kvalme, ankelhevelser, ødem og fatigue.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med amlodipin 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).

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger med synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Depresjon, humørforandringer (inkludert angst), søvnløshet
	Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Søvnighet, svimmelhet, hodepine (særlig i begynnelsen av behandlingen)
	Mindre vanlige	Tremor, dysgeusi, synkope, hypestesi, parestesi
	Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
	Ikke kjent	Ekstrapyramidale symptomer
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert diplopi)
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Arytmi (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer)
	Svært sjeldne	Hjerteinfarkt
Karsykdommer	Vanlige	Flushing
	Mindre vanlige	Hypotensjon
	Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné
	Mindre vanlige	Hoste, rhinitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi, endrede tarmforhold (inkludert diaré og forstoppelse)
	Mindre vanlige	Oppkast, munntørrehet
	Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi

Organklasssystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyet leverenzym*
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose, kløe, utslett, eksantem, urtikaria
	Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, StevensJohnsons syndrom, Quinckes ødem, fotosensitivitet
	Ikke kjent	Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ankelhevelser, muskelkramper
	Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, ryggsmarter
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Vannlatingsforstyrrelse, nattlig vannlating, økt vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Impotens, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ødem
	Vanlige	Tretthet, asteni
	Mindre vanlige	Brystsmarter, smerte, utilpasshet
Undersøkelser	Mindre vanlige	Vektøkning, vektreduksjon

*som regel konsekvent med **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 det nasjonale meldesystemet som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrenset erfaring med tilsiktet overdosering hos mennesker.

Symptomer

Tilgjengelige data antyder at alvorlig overdosering kan føre til kraftig perifer vasodilatasjon og mulig reflekstakykardi. Det er rapportert om markert og sannsynlig langvarig systemisk hypotensjon opptil og inkludert sjokk med fatalt utfall.

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

Behandling

Klinisk signifikant hypotensjon grunnet overdosering med amlodipin nødvendiggjør aktiv kardiovaskulær støtte, inkludert hyppig overvåking av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremitetene og overvåking av sirkulerende væskevolum og urineringsvolum.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke er kontraindisert. Intravenøst kalsiumglukonat kan være gunstig for å reversere effektene av kalsiumkanalblokkade.

Ventrikkelskylling kan være nyttig i enkelte tilfeller. Administrering av aktivt kull til friske frivillige i opptil to uker etter inntak av 10 mg amlodipin er påvist å redusere absorpsjonshastigheten av amlodipin.

Siden amlodipin har høy grad av proteinbinding, har dialyse sannsynligvis ingen virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumkanalblokkere, selektive kalsiumkanalblokkere med primært vaskulær virkning, ATC-kode: C08C A01

Amlodipin er en kalsiumion-influkshemmer i dihydropyridingruppen (langsom kanalblokker eller kalsiumionantagonist) og hemmer transmembraninfluks av kalsiumioner til vaskulær glatt muskulatur.

Mekanismen for antihypertensiv effekt av amlodipin er en direkte avslappende effekt på glatt muskulatur i blodkar. Den nøyaktige mekanismen for amlodipins effekt på angina er ikke fullstendig klarlagt, men amlodipin reduserer total iskemisk belastning ved hjelp av følgende to effekter:

- 1) Amlodipin dilaterer perifere arterioler og reduserer på denne måten total perifer motstand (afterload) som hjertet arbeider mot. Siden hjerterytmene forblir stabil, medfører avlastingen av hjertet redusert energiforbruk i myokard og oksygenbehov.
- 2) Virkningsmekanismen til amlodipin involverer antageligvis også dilatasjon av hovedkoronararteriene og koronararteriolene, både i normale og iskemiske regioner. Denne dilatasjonen øker myokardial oksygentilførsel hos pasienter med koronararteriespasmer (Prinzmetals eller variantangina).

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig signifikant reduksjon av både liggende og stående blodtrykk over 24-timers intervallet. Grunnet langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon ved amlodipinadministrasjon.

Hos pasienter med angina gir administrasjon av amlodipin én gang daglig både økt total treningstid, tid til anginaanfall og tid til 1 mm ST-segmentdepresjon, og reduserer både frekvensen av anginaanfall og forbruk av nitroglyserintabletter.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller endringer av plasmalipider, og kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyreigikt.

Bruk hos pasienter med koronarsykdom (CAD)

Effekten av amlodipin til å forebygge kliniske hendelser hos pasienter med koronarsykdom (CAD) er evaluert i en uavhengig, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 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, betablokkere, diuretika og acetylsalisylsyre, i to år. De viktigste

effektresultatene presenteres i tabell 1. Resultatene indikerer at amlodipinbehandling var assosiert med færre sykehusinnleggelser grunnet angina og færre revaskuleringsprosedyrer hos pasienter med CAD.

Tabell 1. Forekomst av signifikante kliniske utfall for CAMELOT

Utfall	Forekomst av kardiovaskulære hendelser,			Hasardratio (95 % KI)	Amlodipin vs. placebo P -verdi
	amlodipi n	Placebo	Enalapril		
<u>Primært endepunkt</u>					
Kardiovaskulære bivirkninger	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Enkeltkomponenter</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Sykehusinnleggelse for angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Ikke-fatale MI	14 (21)	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)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Sykehusinnleggelse grunnet CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Gjenoppliving ved hjertestans	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nyoppdaget perifer karsykdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Forkortelser: CHF, kongestiv hjertesvikt; KI, konfidensintervall; MI, hjerteinfarkt; TIA, transitorisk iskemisk anfall.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske studier og treningsbaserte kontrollerte kliniske studier med hjertesviktpasienter i NYHA-klasse II–IV har vist at amlodipin ikke ga klinisk forverring målt i treningstoleranse, venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert studie (PRAISE) utformet for å evaluere hjertesviktpasienter i NYHA-klasse III–IV, som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en forhøyet risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet hos pasienter med hjertesvikt.

I en langtids-, placebokontrollert oppfølgingsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til pasienter med NYHA-klasse III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som indikerer underliggende iskemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen innvirkning på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin assosiert med økt forekomst av lungeødem.

Behandling for å forebygge hjerteinfarkt (ALLHAT-studien)

En randomisert, dobbeltblindet morbiditets-mortalitetsstudie kalt "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere legemiddelbehandlinger: amlodipin 2,5–10 mg/d (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10–40 mg/d (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling sammenlignet med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5–25 mg/d ved mild til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 pasienter med hypertensjon i alderen 55 år eller eldre ble randomisert og fulgt i gjennomsnitt 4,9 år. Pasientene hadde minst én kardiovaskulær tilleggsrisiko, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inklusjon) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type II-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofi i venstre ventrikel diagnostisert ved EKG eller ekkokardiografi (20,9 %) eller gjeldende sigarettøyking (21,9 %)

Det primære kombinerte endepunktet var fatal koronarsykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i primært endepunkt mellom amlodipinbehandling og klortalidonbehandling: RR 0,98 95 % KI (0,90–1,07) $p=0,65$. Blant sekundære endepunkter var forekomsten av hjertesvikt (komponent i et kombinert kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i mortalitet uansett årsak mellom amlodipin- og klortalidonbehandling. RR 0,96 95 % KI [0,89–1,02] $p=0,20$.

Bruk hos barn (fra 6 år)

I en studie med 268 barn i alderen 6 til 17 år med hovedsakelig sekundær hypertensjon, viste en sammenligning av doser på 2,5 mg og 5,0 mg amlodipin mot placebo at begge doser reduserte systolisk blodtrykk signifikant mer enn placebo. Forskjellen mellom de to dosene var ikke statistisk signifikant.

De langsiktige effektene av amlodipin på vekst, pubertet og generell utvikling har ikke blitt undersøkt. Den langsiktige effekten av amlodipin på behandling hos barn for å redusere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i voksen alder har heller ikke blitt undersøkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon, distribusjon, plasmaproteinbinding

Etter oral administrering av terapeutiske doser absorberes amlodipin godt, med maksimale blodnivåer mellom 6–12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet er estimert til mellom 64 og 80 %. Distribusjonsvolum er ca. 21 l/kg. *In vitro* studier har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Biotransformasjon/eliminering

Halveringstiden er ca. 35–50 timer, og opprettholdes med én dose daglig. Amlodipin metaboliseres i stor grad i leveren til inaktive metabolitter, med 10 % av den opprinnelige sammensetningen og 60 % av metabolitter utskilt i urin.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger svært begrensede kliniske data vedrørende amlodipinadministrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert utskillelse av amlodipin, og dette fører til lengre halveringstid og økning i AUC med ca. 40–60 %.

Eldre populasjon

Tiden til toppkonsentrasjoner av amlodipin i plasma er tilsvarende for eldre og unge pasienter. Amlodipinclearance har en tendens til å bli redusert med påfølgende økning i AUC og halveringstid hos eldre pasienter. Økning i AUC og halveringstid hos pasienter med kongestiv hjertesvikt var som forventet i aldergruppen som ble undersøkt.

Pediatrisk populasjon

En farmakokinetisk populasjonsstudie ble utført hos 74 hypertensive barn i alderen 1 til 17 år (med 34 pasienter i alderen 6 til 12 år og 28 pasienter i alderen 13 til 17 år) som fikk mellom 1,23 og 20 mg amlodipin administrert én eller to ganger daglig. Hos barn fra 6 til 12 år og hos ungdom i alderen 13 til 17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 l/time og 27,4 l/time hos gutter, og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos jenter. Stor individuell variasjon i eksponering ble observert. Data rapportert hos barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonsstudier hos rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget fødselsvarighet og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose hos mennesker basert på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertilitet hos rotter behandlet med amlodipin (hanndyr i 64 dager og hunndyr i 14 dager før paring) ved doser på opptil 10 mg/kg/døgn (8 ganger* maksimal anbefalt human dose basert på mg/m²). I en annen studie av rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose basert på mg/kg. Det ble vist reduserte plasmaverdier av folikkelstimulerende hormon og testosteron, samt redusert spermiekonsentrasjon og antall modne spermatider og sertoliceller.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i føret i to år, med konsentrasjoner beregnet på å gi daglige doseringsnivåer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/døgn, viste ingen holdepunkter for karsinogenitet. Den høyeste dosen (for mus tilsvarende og for rotter dobbelt* maksimal anbefalt klinisk dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter. Mutagenitetsstudier viste ingen legemiddelrelaterte effekter verken på gen- eller kromosomnivå.

*Basert på en pasientvekt på 50 kg

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelsesglykolat
Magnesiumstearat
Dinatriumhydrogensitrat
Krysspovidon
Krysskarmellosenatrium

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister: 3 år.

Flaske: 2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tabletter er pakket i PVC / PVdC / aluminium blisterpakning og HDPE flaske.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger:

5 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletter.

10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletter.

HDPE-flaske: 250, 500, 1000 tabletter (kun til sykehus eller dosedispensering).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 16-11438

10 mg: 16-11439

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2017

Dato for siste fornyelse: 15. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

06.07.2022