

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipin Zentiva 2,5 mg tabletter
Amlodipin Zentiva 5 mg tabletter
Amlodipin Zentiva 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Amlodipin Zentiva 2,5 mg tabletter: Hver tablett inneholder amlodipinbesilat tilsvarende 2.5 mg amlodipin.

Amlodipin Zentiva 5 mg tabletter: Hver tablett inneholder amlodipinbesilat tilsvarende 5 mg amlodipin.

Amlodipin Zentiva 5 mg tabletter: Hver tablett inneholder amlodipinbesilat tilsvarende 5 mg amlodipin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Amlodipin Zentiva 2,5 mg tabletter: Hvite til ”off-white” bikonvekse tabletter med diameter ca. 5 mm.

Amlodipin Zentiva 5 mg tabletter: Hvite til ”off-white” avlange tabletter, størrelse ca. 9×4 mm, med delestrek på den ene siden av tablettene merket med ”A” and ”5” til henholdsvis venstre og høyre fra delestrekket.

Tabletten kan deles i like doser.

Amlodipin Zentiva 10 mg tabletter: Hvite til ”off-white” avlange tabletter, størrelse ca. 12×6 mm, med delestrek på den ene siden av tablettene merket med ”A” and ”10” til henholdsvis venstre og høyre fra delestrekket.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Hypertensjon
- Stabil angina pectoris
- Vasospastisk (Prinzmetals) angina

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

For både hypertensjon og angina er vanlig startdose 5 mg Amlodipin Zentiva én gang daglig som kan økes til en maksimaldose på 10 mg avhengig av den enkelte pasientens respons.

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

Ingen dosejustering av Amlodipin Zentiva er nødvendig ved samtidig administrering av tiazider,

betablokkere og ACE-hemmere.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Amlodipin Zentiva brukt i tilsvarende doser hos eldre og yngre pasienter er like godt tolerert. Normale doseregimer er anbefalt hos eldre, men doseøkninger skal skje med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dosering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastlagt. Amlodipindosen bør derfor velges med forsiktighet, og startdosen bør ligge i nedre del av doseringsintervallet (se pkt. 4.4 og 5.2). Farmakokinetikken til amlodipin er ikke undersøkt ved alvorlig leversvikt. Hos pasienter med alvorlig leversvikt bør amlodipin initieres med lavest mulig dose og titreres langsomt.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Endringer i plasmakonsentrasjonen av amlodipin samsvarer ikke med grad av nedsatt nyrefunksjon, så normal dosering anbefales. Amlodipin er ikke dialyserbart.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med hypertensjon

Anbefalt oral dose av antihypertensiva til barn i alderen 6 til 17 år er 2,5 mg én gang daglig som startdose, titrert opp til 5 mg én gang daglig om ønsket blodtrykk ikke er oppnådd etter 4 uker. Doser på over 5 mg daglig er ikke undersøkt hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Barn under 6 år

Data er ikke tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Tablett til oral administrering.

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).
- venstre ventrikkels utløpsobstruksjon (f.eks. alvorlig aortastenose).
- hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke 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 rapportert insidens av lungeødem høyere i amlodipingruppen enn i placebogruppen (se pkt. 5.1). Kalsiumblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt, da de kan gi økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Halveringstiden forlenges og AUC-nivåer er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. Startdosen av amlodipin bør derfor ligge i nedre del av doseringsintervallet, og forsiktighet bør utvises, både ved behandlingsstart og ved doseøkning. Langsom dosetitrering og nøye oppfølging kan være påkrevet hos pasienter med alvorlig leversvikt.

Eldre pasienter

Det anbefales forsiktighet ved doseøkning til eldre pasienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Amlodipin kan brukes hos slike pasienter i normale doser. Endringer i plasmakonsentrasjon av amlodipin samsvarer ikke med grad av nyresvikt. 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

Andre legemidlers effekt på amlodipin

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av amlodipin sammen med kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi en betydelig økt eksponering for amlodipin noe som gir en økt risiko for hypotensjon. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan være nødvendig.

CYP3A4-indusere

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*). Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykkssenkende effekt.

Dantrolen (infusjon)

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er mottakelig for malign hypertermi og ved behandling av malign hypertermi.

Effekt av amlodipin på andre legemidler

Blodtrykkssenkende effekt av amlodipin kommer i tillegg til blodtrykkssenkende effekt av andre legemidler med antihypertensive egenskaper.

Takrolimus

Det er en risiko for økt takrolimuskonsentrasjon i blodet når det administreres sammen med amlodipin. Den farmakokinetiske mekanismen for denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. For å unngå toksisitet, må takrolimuskonsentrasjonen i blodet monitoreres hos pasienter som bruker både amlodipin og takrolimus, og takrolimUSDosen må eventuelt justeres.

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-hemmerne.

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 gjentatte doser med amlodipin 10 mg sammen med simvastatin 80 mg resulterte i en 77 % økning i eksponering av simvastatin sammenliknet med simvastatin alene. Begrens dosen av simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som får amlodipin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet av amlodipin ved graviditet er ikke fastslått hos mennesker.

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

Bruk under graviditet anbefales bare hvis det ikke finnes et tryggere alternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større 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 ammingen skal opphøre eller behandlingen med amlodipin skal avsluttes.

Fertilitet

Reversible biokjemiske endringer i sædcelle-hodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie på rotte, ble det vist negative effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amlodipin kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis pasienter som bruker amlodipin lider av svimmelhet, hodepine, tretthet eller kvalme, kan reaksjonsevnen være svekket. Forsiktighet anbefales spesielt ved behandlingsstart.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlig rapporterte bivirkningene under behandling er søvnighet, svimmelhet, hodepine, palpasjoner, rødme, abdominalsmerter, kvalme, ankelhevelser, ødem og tretthet.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med amlodipin, med følgende frekvenser: 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 ut ifra tilgjengelige data):

Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene sortert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	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, munntørhet
	Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyet leverenzym*

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Alopesi, purpura, hudmisfarging, hyperhidrose, kløe, utslett, eksantem, urtikaria
	Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Stevens- Johnsons 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

* oftest sammen 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring med tilsiktede overdoser hos mennesker er begrenset.

Symptomer

Tilgjengelige data antyder at store overdoser kan resultere i uttalt perifer vasodilatasjon og mulig reflekstakykardi. Det er rapportert om uttalt og sannsynlig forlenget systemisk hypotensjon, opp til og inklusive sjokk, med fatalt resultat.

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.

Behandling

Klinisk signifikant hypotensjon på grunn av overdose med amlodipin krever aktiv kardiovaskulær overvåking inklusiv hyppig overvåking av hjerte- og lungefunksjonen, heving av ekstremitetene og oppmerksomhet på sirkulerende væskevolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette kartinus og blodtrykk, forutsatt at det ikke er kontraindisert. Kalsiumglukonat gitt intravenøst kan være nyttig for å reversere effekten av kalsiumkanalblokkaden.

Mageskylling kan være effektivt i visse tilfeller. Administrering av aktivt kull til friske frivillige straks eller inntil 2 timer etter inntak av 10 mg amlodipin har vist reduksjon i absorpsjon av amlodipin.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumantagonist, selektive kalsiumantagonister med primært vaskulær virkning,

ATC-kode: C08CA01.

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

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 de to følgende effekter:

- Amlodipin dilaterer perifere arterioler og reduserer på denne måten total perifer motstand (afterload) som hjertet arbeider mot. Siden hjerterytmen forblir stabil, vil denne avlastningen av hjertet redusere energiforbruk i myokard og oksygenbehov.
- Virkningsmekanismen for amlodipin involverer sannsynligvis også dilatasjon av hovedkoronararteriene og koronare arterioler, både i normale og iskemiske områder. Denne dilatasjonen øker myokard oksygenforsyning hos pasienter med koronare arteriespasmer (Prinzmetals eller variantangina).

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

Hos pasienter med angina gir dosering av amlodipin én gang daglig både økt total arbeidskapasitet, tid til anginaanfall og tid til 1 mm ST-segment-depresjon, og reduserer hyppigheten av anginaanfall samt forbruk av nitroglyserintabletter.

Amlodipin har ikke vist metabolske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og kan anvendes av pasienter med astma, diabetes og urinsyregikt.

Bruk hos pasienter med koronar hjertesykdom (CAD)

Effekten av amlodipin til å forebygge kliniske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom (CAD) er undersøkt i en uavhengig, multisenter, randomisert, dobbeltblind, 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 665 pasienter ble behandlet med placebo, i tillegg til standard behandling med statiner, betablokkere, diuretika og acetylsalisylsyre, i 2 år. De viktigste effektresultatene presenteres i Tabell 1. Resultatene indikerer at amlodipinbehandling var forbundet med færre sykehusinnleggelser grunnet angina og færre revaskulariseringsprosedyrer hos pasienter med CAD.

Tabell 1. Forekomst av signifikante kliniske utfall i CAMELOT					
	<u>Forekomst av kardiovaskulære hendelser, antall (%)</u>			<u>Amlodipin vs. placebo</u>	
Utfall	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hasardrate (95 % CI)	P-verdi
<u>Primært endepunkt</u>					
Kardiovaskulære bivirkninger	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individuelle elementer</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Sykehusinnleggelse grunnet angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Ikke-fatal hjerteinfarkt	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)	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 vaskulær sykdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Forkortelser: CHF (congestive heart failure), hjertesvikt; CI (confidence interval), konfidensintervall; TIA (transient ischemic attack), drypp.

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamiske studier og belastningsbaserte kontrollerte kliniske studier med hjertesviktpasienter i NYHA-klasse II-IV har vist at Amlodipin Zentiva ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikkle ejeksjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert undersøkelse (PRAISE) designet 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 Zentiva til pasienter med NYHA-klasse III og IV hjertesvikt uten kliniske symptomer eller objektive funn som gir antydninger om underliggende iskemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde Amlodipin Zentiva ingen innvirkning på total kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var Amlodipin Zentiva assosiert med økt forekomst av lungeødem.

Behandling for å forebygge hjerteanfall (ALLHAT-studien)

I en randomisert dobbeltblind morbiditets-mortalitets studie kalt "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)", ble nyere legemiddelbehandling med amlodipin 2,5 mg-10 mg/dag (kalsiumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjeterapi sammenlignet med tiazid-diuretikumet klorthalidon 12,5-25 mg/dag i behandling av 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, inklusive tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inklusjonen) eller annen dokumentert aterosklerotisk hjerte- karsykdom (totalt 51,5 %), type II-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl (11,6 %), venstre ventrikkle hypertrofi diagnostisert ved EKG eller ekkokardiografi (20,9 %) eller daglig sigarettøyking (21,9 %).

Det primære kombinerte endepunktet var dødelig koronar hjertesykdom eller ikke dødelig hjerteinfarkt. Det var ikke signifikant forskjell i primært endepunkt mellom amlodipin-

behandling og klorthalidon-behandling: RR 0,98; 95 % CI [0,90-1,07] p=0,65. Blant sekundære endepunkter var forekomsten av hjertesvikt (del av et kombinert kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klorthalidongruppen (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). Det var imidlertid ikke signifikant forskjell i dødelighet uansett årsak mellom amlodipin og klorthalidon behandling: RR 0,96; 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Bruk hos barn (6 år og eldre)

I en studie med 268 barn i alderen 6 til 17 år med overveiende sekundær hypertensjon, viste en sammenligning av 2,5 mg og 5,0 mg amlodipindoser 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 sykkelighet og dødelighet i voksen alder er heller ikke undersøkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon, distribusjon, plasmaproteinbinding

Etter oral administrering av terapeutiske doser absorberes amlodipin godt, med maks. plasmakonsentrasjon etter 6-12 timer. 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 blir ikke påvirket av matinntak.

Biotransformasjon/eliminering

Halveringstiden er ca. 35-50 timer og opprettholdes med én dose daglig. Amlodipin metaboliseres i stor grad i lever til inaktive metabolitter, hvorpå 10 % utskilles uforandret i urin og 60 % som metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin, og dette fører til lengre halveringstid og økning i AUC med ca. 40-60 %.

Eldre populasjon

Tiden til "peak" plasmakonsentrasjoner oppnås for amlodipin er tilsvarende for unge og eldre. Amlodipinclearance tenderer til å bli redusert med påfølgende økning i AUC og halveringstid hos eldre pasienter. Økning i AUC og halveringstid hos pasienter med hjertesvikt var som forventet hos pasienter i den aldersgruppen som ble undersøkt.

Pediatrisk populasjon

En populasjonsfarmakokinetisk studie har vært 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 amlodipin i doser mellom 1,25 mg og 20 mg gitt én eller to ganger daglig. Hos barn fra 6 til 12 år og hos ungdom 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 l/time og 21,3 liter/time hos jenter. Stor individuell variasjon i eksponering ble observert. Data rapportert hos barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlenget varighet av rier og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger større enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) med doser opp til 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie på rotter ble hanrotter behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager, med en dose sammenliknbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikelstimulerende hormon og testosteron, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering av henholdsvis 0,5, 1,25, og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende*, og for rotter dobbelt* av maksimalt anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotter.

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

*Basert på en pasientvekt på 50 kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Natriumstivelseglykolat, type A
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC//Alu hvit blisterpakninger
PVC/PVDC//Alu hvit blisterpakninger

Pakningsstørrelser: 28, 30, 84, 90, 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy,
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 22-14767
5 mg: 22-14768
10 mg: 22-14769

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2023