

28. september 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Norvasc, tabletter

0. D.SP.NR.
08197

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Norvasc

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 tablet indeholder amlodipinbesilat svarende til 5 mg amlodipin.
1 tablet indeholder amlodipinbesilat svarende til 10 mg amlodipin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

5 mg tabletter er hvide til råhvide, smaragdformede tabletter, mærket "AML-5" og delekærv på den ene side og Pfizer logo på den anden side.

10 mg tabletter er hvide til råhvide, smaragdformede tabletter, mærket "AML-10" på den ene side og Pfizer logo på den anden side.

5 mg tabletter kan deles i to lige store halvdele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Hypertension.
Kronisk, stabil angina pectoris.
Prinzmetals variant angina.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Til behandling af både hypertension og angina er den sædvanlige initialdosis Norvasc 5 mg 1 gang dagligt. Dosis kan øges til maksimalt 10 mg afhængigt af patientens respons.

Norvasc er blevet anvendt til hypertensive patienter i kombination med thiaziddiuretikum, alfablokker, betablokkere eller ACE-(*Angiotensin Converting Enzyme*)hæmmer. Norvasc kan anvendes mod angina som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler mod angina hos patienter, der ikke kan behandles med nitrater og/eller adækvate doser betablokkere.

Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig behandling med thiaziddiuretika, betablokkere og ACE-hæmmere.

Særlige populationer

Ældre patienter

Norvasc i samme doser tolereres lige godt af ældre som af yngre patienter. Normale doser anbefales til ældre, men der skal udvises forsigtighed ved dosisøgning (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke fastsat dosering til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Amlodipin bør derfor gives med forsigtighed og bør starte i den lave ende af dosisintervallet (se pkt. 4.4 og 5.2). Amlodipins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Amlodipinbehandling af patienter med svært nedsat leverfunktion bør derfor initieres med den laveste dosis og titreres langsomt.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ændringer i amlodipins plasmakonzentration er ikke korreleret til graden af nedsat nyrefunktion. Amlodipin kan derfor bruges i normale doser. Amlodipin er ikke dialysabel.

Pædiatrisk population

Børn og unge med hypertension fra 6 år til 17 år.

Den anbefalede antihypertensive orale dosis til pædiatriske patienter i alderen 6-17 år er en initialdosis på 2,5 mg 1 gang dagligt, stigende til 5 mg 1 gang dagligt, hvis målet for blodtrykket ikke er nået efter 4 uger. Doser over 5 mg daglig er ikke blevet undersøgt hos børn (se pkt. 5.1 og 5.2).

Børn under 6 år

Der foreligger ingen undersøgelser.

Administration

Tabletter til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin er kontraindiceret til patienter med:

- overfølsomhed over for dihydropyridinderivater, amlodipin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- svær hypotension.
- shock, herunder kardiogen shock.
- obstruktion af venstre ventrikels udløbskanal (f.eks. ved udtalt aortastenose).
- hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Patienter med hjertheinsufficiens

Patienter med hjertheinsufficiens skal behandles med forsigtighed. I et langtids-placebo-kontrolleret studie omfattende patienter med svær hjertheinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) blev lungeødem rapporteret med en højere hyppighed i amlodipingruppen sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 5.1). Calciumantagonister, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjertheinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Patienter med nedsat leverfunktion

Halveringstiden for amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Initialdosis bør derfor være i den lave ende af dosisintervallet, og der skal udvises forsigtighed både initialt og ved dosisøgning. Langsom dosistitrering og omhyggelig monitorering kan være nødvendig hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Ældre patienter

Dosisøgning skal ske med forsigtighed til ældre patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Amlodipin kan bruges hos denne patientkategori i normale doser. Ændringer i amlodipins plasmakoncentration er ikke korreleret til graden af nedsat nyrefunktion. Amlodipin er ikke dialyserbar.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

CYP3A4-hæmmere: Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f.eks. erythromycin og clarithromycin, verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration, resulterende i øget risiko for hypotension. Den kliniske betydning af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

CYP3A4-induktorer

Ved samtidig administration af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakoncentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket skal derfor overvåges, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig administration af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (f.eks. rifampicin, perikon).

Samtidig indtagelse af amlodipin og grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden og derved den hypotensive virkning kan øges hos nogle patienter.

Dantrolen (infusion)

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for malign hypertermi og patienter, der behandles for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

Amlodipins blodtrykssænkende effekt er additiv til den blodtrykssænkende effekt på andre lægemidler med antihypertensiv virkning.

Tacrolimus

Der er risiko for forøget plasmakoncentration af tacrolimus når denne samtidig indgives med amlodipin, dog er farmakokinetikken ikke helt klarlagt. For at undgå toksicitet af tacrolimus, bør plasmakoncentrationen af tacrolimus monitoreres hos patienter der bliver behandlet med amlodipin. Dosis af tacrolimus bør justeres hvis nødvendigt.

Proliferative signalinhibitorer (mTOR)

mTOR-hæmmere som f.eks. sirolimus, temsirolimus og everolimus er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Samtidig brug af mTOR-hæmmer og amlodipin kan øge plasmakoncentrationen af mTOR-hæmmer.

Ciclosporin

Der er ikke udført interaktionsstudier med ciclosporin og amlodipin hos raske forsøgspersoner eller andre populationer, med undtagelse af nyretransplanterede patienter, hvor der er blevet observeret en variabel stigende dalkoncentration af ciclosporin (gennemsnit 0% - 40%). Det bør derfor overvejes at monitorere ciclosporin-koncentrationen hos nyretransplanterede patienter, der også får amlodipin, og ciclosporin-dosis bør reduceres efter behov.

Simvastatin

Samtidig administration af gentagne doser af amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg medførte en stigning på 77% i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Dosis af simvastatin bør sænkes til 20 mg dagligt hos patienter, der tager amlodipin.

I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin eller warfarin.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden af amlodipin under graviditet er ikke klarlagt.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3).

Amlodipin bør kun anvendes under graviditet, hvis der ikke findes sikkert alternativ, og hvis selve sygdommen indebærer en større risiko for moderen og for fosteret.

Amning

Amlodipin udskilles i modermælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er blevet estimeret til at ligge i interkvartilområdet 3-7 %, med et maksimum på 15 %.

Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt.

Det skal besluttes om amning skal ophøre eller behandling med amlodipin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter behandles med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Amlodipin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre til moderat grad. Hvis patienter, der tager amlodipin, lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan reaktionsevnen blive påvirket. Der skal udvises forsigtighed, særligt i starten af behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De almindeligste bivirkninger set under behandling er søvnighed, svimmelhed, hovedpine, palpitationer, rødmen, abdominalsmerter, kvalme, hævede ankler, ødemer og træthed.

Skema over bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er observeret og rapporteret under behandling med amlodipin med følgende hyppigheder: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($\leq 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget sjælden	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Meget sjælden	Allergiske reaktioner
Metabolisme og ernæring	Meget sjælden	Hyperglykæmi
Psykkiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Depression, humørsvingninger (herunder angst), insomni
	Sjælden	Konfusion
Nervesystemet	Almindelig	Søvnighed, svimmelhed, hovedpine (især i starten af behandlingen)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
	Ikke almindelig	Rysten, smagsforstyrrelser, synkope, hypæstesi, paræstesi
	Meget sjælden	Hypertoni, perifer neuropati
	Ikke kendt	Ekstrapyramidal forstyrrelse
Øjne	Almindelig	Synsforstyrrelser (herunder diplopi)
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus
Hjerte	Almindelig	Palpitationer.
	Ikke almindelig	Arytmi (herunder bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimren)
	Meget sjælden	Myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Rødmen
	Ikke almindelig	Hypotension
	Meget sjælden	Vaskulitis
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
	Ikke almindelig	Hoste, rinitis
Mave-tarmkanalen	Almindelig	Abdominalsmarter, kvalme, dyspepsi, ændret afføringsmønster (herunder diarré og obstipation)
	Ikke almindelig	Opkastning, mundtørhed
	Meget sjælden	Pancreatitis, gastritis, gingival hyperplasi
Lever og galdeveje	Meget sjælden	Hepatitis, gulsot, stigning i lever-enzymmer *
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Alopeci, purpura, misfarvning af huden, hyperhidrose, pruritus, udslæt, eksantem, urticaria
	Meget sjælden	Angioødem, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ødem, fotosensitivitet
	Ikke kendt	Toksisk epidermal nekrolyse

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Hævede ankler, muskelkramper
	Ikke almindelig	Artralgi, myalgi, rygsmerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Vandladningsforstyrrelser, nykturi, øget vandladningshyppighed
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Impotens, gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Ødem
	Almindelig	Træthed, asteni
	Ikke almindelig	Brystsmerter, smerter, utilpashed
Undersøgelser	Ikke almindelig	Vægtstigning eller vægttab

* oftest som følge af kolestase.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Erfaring med bevidst overdosering hos mennesker er begrænset.

Symptomer

Tilgængelige data tyder på, at voldsom overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og mulig refleks-takykardi. Der er rapporteret om udtalt og sandsynligvis vedvarende systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang.

Behandling

Klinisk signifikant hypotension på grund af overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støtte, inklusive hyppig overvågning af hjerte- og respirationsfunktion, elevation af ekstremiteter samt opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at der ikke er kontraindikationer. Intravenøs calciumgluconat kan være gavnlig til at reversere effekterne af calciumkanalblokade.

Maveskylning kan være nyttig i nogle tilfælde. Hos raske personer reducerede indgift af aktivt kul op til 2 timer efter indtagelse af 10 mg amlodipin amlodipins absorptionshastighed.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, har dialyse sandsynligvis ingen effekt.

4.10 Udlevering **B**

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Farmakoterapeutisk klassifikation

Selektive calciumantagonister med overvejende vaskulær effekt. ATC-kode: C 08 CA 01.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Amlodipin er en calciumion-influkshæmmer i dihydropyridin-gruppen (langsom kanalblokker eller calciumantagonist) og hæmmer den transmembrane calciuminfluks i hjerte- og glat karmuskulatur.

Amlodipins antihypertensive virkning skyldes en direkte afslappende effekt på karvæggenes glatte muskulatur. Den nøjagtige virkningsmekanisme ved lindring af angina pectoris er ikke fuldstændigt klarlagt, men amlodipin reducerer den samlede iskæmiske belastning ved følgende to mekanismer:

1. Amlodipin dilaterer de perifere arterioler, hvorved den samlede perifere modstand, som hjertet arbejder mod (afterload), reduceres. Da hjerterefrekvensen forbliver stabil, nedsættes det myokardielle energiforbrug og iltbehov.
2. Virkningsmekanismen involverer formentlig også en dilatation af de væsentligste koronararterier og koronararterioler, både i normale og iskæmiske områder. Denne dilatation øger den myokardielle iltforsyning hos patienter med spasmer i koronararterierne (Prinzmetals eller andre former for angina).

Hos patienter med hypertension reduceres blodtrykket klinisk signifikant i alle døgnets 24 timer både i liggende og i stående stilling ved dosering en gang dagligt. På grund af den langsomt indsættende effekt er akut hypotension ikke et problem ved behandling med amlodipin.

Hos patienter med angina pectoris øges den samlede arbejdskapacitet, tiden til angina pectoris anfald og til 1 mm ST-segment-depression ved dosering af amlodipin en gang dagligt. Endvidere reduceres hyppigheden af angina pectoris anfald og forbruget af glycerylnitrat-tabletter.

Amlodipin er ikke forbundet med metaboliske bivirkninger eller forandringer i plasmalipider og kan anvendes til patienter med astma, diabetes og arthritis urica.

Patienter med koronar arteriesygdom (CAD)

Effekten af amlodipin til forebyggelse af kliniske hændelser hos patienter med koronar arteriesygdom (CAD) er blevet undersøgt i et uafhængigt, multi-center, randomiseret, dobbelt-blindet placebokontrolleret studie med 1.997 patienter: Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). I tillæg til

standardbehandling med statiner, betablokkere, diuretika og acetylsalicylsyre blev 663 patienter behandlet med amlodipin 5-10 mg, 673 patienter blev behandlet med enalapril 10-20 mg, og 655 patienter blev behandlet med placebo, i 2 år. De vigtigste virkningsresultater er anført i tabel 1. Resultaterne indikerer, at amlodipinbehandling var forbundet med færre hospitalsindlæggelser på grund af angina og revaskulariseringsprocedurer hos patienter med CAD.

Tabel 1. Forekomst af signifikante kliniske virkninger for CAMELOT

Virkning	Forekomst af kardiovaskulære hændelser %)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hazard ratio (95% CI)	P-værdi
Primære endepunkt					
Kardiovaskulære bivirkninger	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
De enkelte komponenter					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Indlæggelse pga. angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Ikke-letalt MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Apopleksi 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
Indlæggelse pga. CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Genoplivning ved hjertestop	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nye symptomer på perifer vaskulær lidelse	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Forkortelser: CHF: kongestiv hjerterinsufficiens; CI: konfidensinterval; MI: myokardieinfarkt
TIA, transitorisk cerebral iskæmi.

Patienter med hjerterinsufficiens

Hæmodynamiske studier og arbejdstest-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerterinsufficiente patienter i NYHA-klasse II-IV har vist, at amlodipin ikke fremkalder klinisk forværring målt ved arbejdstolerance, venstre ventrikels ejektionsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE) designet til at evaluere patienter i NYHA-klasse III-IV hjerterinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, har vist, at amlodipin ikke medførte en øget risiko for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet hos patienter med hjerterinsufficiens.

Amlodipin blev undersøgt i et langtids-, *follow-up*, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) hos patienter i NYHA-klasse III og IV hjerterinsufficiens uden underliggende iskæmisk sygdom eller kliniske symptomer eller objektive fund tydende herpå, der fik stabile doser

ACE-hæmmere, digoxin og diuretika. Amlodipin havde ingen effekt på total kardiovaskulær mortalitet. Hos den samme population var amlodipin forbundet med et øget antal tilfælde af lungeødem.

Behandling for at forebygge hjerteanfald (ALLHAT-studiet)

Det randomiserede dobbelt-blinde studie, ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) er gennemført med henblik på at sammenligne to nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg dagligt (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg dagligt (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling *versus* chlorthalidon 12,5-25 mg dagligt (thiaziddiuretikum) hos patienter med let til moderat hypertension.

I alt 33.357 hypertensive patienter i alderen 55 år og derover randomiseredes og fulgtes i gennemsnit 4,9 år. Patienterne havde mindst en yderligere CHD-risikofaktor: Tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi (>6 måneder inden inklusion) eller verificeret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (totalt 51,5 %), type 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl svarende til 0,90 mmol/l (11,6%), venstre ventrikel hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktuelt cigaretryger (21,9 %).

Det primære endepunkt var sammensat af letal CHD eller ikke-letal myokardieinfarkt. Der var ingen signifikant forskel i det primære endepunkt mellem amlodipingruppen og chlorthalidongruppen: (RR 0,98; 95 % CI [0,90-1,07]; $p = 0,65$). I de sekundære endepunkter, var incidensen af hjerteinsufficiens (komponent i sammensat kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere i amlodipingruppen sammenlignet med chlorthalidongruppen (10,2 % *vs.* 7,7 %; RR 1,38; 95 % CI [1,25-1,52]; $p < 0,001$). Studiet viste dog ingen forskel i den totale dødelighed uanset årsag mellem amlodipingruppen og chlorthalidongruppen (RR 0,96; 95 % CI [0,89-1,02]; $p = 0,20$).

Børn (fra 6 år og ældre)

I et studie med 268 børn i alderen 6-17 år med overvejende sekundær hypertension, der sammenlignede amlodipin 2,5 mg og 5 mg med placebo, reducerede begge amlodipindoser det systoliske blodtryk signifikant mere end placebo. Forskellen mellem de to doser var ikke statistisk signifikant.

Amlodipins langtidsvirkninger på vækst, pubertet og generel udvikling er ikke blevet undersøgt. Langtidsvirkningen af amlodipinbehandling i barndommen på reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i voksenlivet er heller ikke klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption, distribution, plasmaproteinbinding: Amlodipin absorberes godt efter oral indgift af terapeutiske doser med maksimal plasmakoncentration 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed er mellem 64 og 80 %. Distributionsvolumen er ca. 21 l/kg. *In vitro* studier har vist, at ca. 97,5% af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Absorptionen af amlodipin er upåvirket af fødeindtagelse.

Biotransformation/elimination

Den terminale plasma-halveringstid er ca. 35-50 timer og er forenelig med dosering 1 gang dagligt. Amlodipin metaboliseres i vid udstrækning af leveren til inaktive metabolitter. 10 % uomdannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Nedsat leverfunktion

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat amlodipinclearance, hvilket medfører længere halveringstid og en stigning i AUC på ca. 40-60 %.

Ældre population

Tiden, der går før den maksimale plasmakoncentration af amlodipin er nået, er ens hos ældre og yngre individer. Amlodipins clearance er tilbøjelig til at falde, hvilket resulterer i stigning i AUC og eliminationshalveringstid hos ældre patienter. Stigningerne i AUC og eliminationshalveringstid hos patienter med kongestiv hjersteinsufficiens var som forventet for den undersøgte aldersgruppe.

Pædiatrisk population

Et populationsfarmakokinetisk studie blev udført med 74 hypertensive børn i alderen 1-17 år (34 patienter var mellem 6 og 12 år, og 28 patienter var mellem 13 og 17 år), der fik mellem 1,25 mg og 20 mg amlodipin fordelt på enten 1 gang eller 2 daglige doser. Hos børn mellem 6 og 12 år og hos teenagere 13-17 år var oral clearance/absorptionsfraktion (CL/F) typisk hhv. 22,5 og 27,4 l/time hos mænd og 16,4 og 21,3 l/time hos kvinder. Der blev observeret en stor individuel variation i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata studier

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier på rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma samt nedsat spermdensitet, antal modne spermatider og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

Rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg viste ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter dobbelt* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit
Natriumstivelsesglycolat type A
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC-PVDC/Aluminiumsfolie blister indeholdende 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 tabletter
PVC-PVDC/Aluminiumsfolie blister i kalenderpakning indeholdende 28 eller 98 tabletter
PVC-PVDC/Aluminiumsfolie enkeltdosisblister indeholdende 50x1 eller 500x1 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 13334
10 mg: 13335

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

8. oktober 1990

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

28. september 2020